Istituto di Patologia Generale della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. BIGNAMI

E1
60

Dott. GAETANO FICHERA

SULLA IPERTROFIA DELLA GHIANDOLA PITUITARIA CONSECUTIVA ALLA CASTRAZIONE

Estratto dal Bollettino della R. Accademia Medica di Roma
Anno XXXI - Fasc. III

ROMA
F. Centenari & C°, Tipografi
—
1905

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTO DAL PROF. A. BIGNAMI

DOTT. GAETANO FICHERA

SULLA IPERTROFIA DELLA GHIANDOLA PITUITARIA CONSECUTIVA ALLA CASTRAZIONE

Estratto dal Bollettino della R. Accademia Medica di Roma
Anno XXXI - Fasc. III

ROMA
F. CENTENARI & C°, TIPOGRAFI
—
1905

Dott. GAETANO FICHERA. - Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione.

Le numerose ricerche intraprese dopo le affermazioni di Brown Séquard (1-3) sulla importanza funzionale delle ghiandole denominate a secrezione interna hanno condotto alla creazione di uno fra i più interessanti capitoli in fisiologia ed in patologia: così estese sono le conoscenze che in pochi anni si sono accumulate sulla normale e sulla perturbata funzione delle ghiandole a secrezione endocrina.

Le investigazioni se hanno chiarita in tutto o in parte la funzione della tiroide, delle paratiroidi e delle capsule surrenali, non sono però ancora concludenti per quel che riguarda altri organi, dei quali è dimostrata o a ragione supposta la funzione di glandole a secrezione interna; tra questi ultimi è la ipofisi o meglio la glandola pituitaria.

Non mancano ipotesi riguardanti la funzione della glandola pituitaria, anzi esse abbondano; ma difettano sinora prove chiare e dirette, tali da guadagnar fede ad una delle tante interpretazioni emesse.

A dimostrare quanta incertezza esiste ancora sulla funzione della glandola ipofisaria, basterà accennare che mentre da una parte si ammette che essa rappresenti un organo ancestrale, involuto e privo di importante dignità funzionale o per lo meno non necessario alla vita [Rath (4), Widersheim (5 6), Corning (7), Gaglio (8), Lo Monaco e V. Rynberk (9), Friedmann e Maass (10), Friedmann (11)], dall'altra si afferma che non solo costituisce un organo ben sviluppato, differenziato e attivamente funzionante, ma si sostiene ancora dai più che la funzione ne sia indispensabile all'organismo [Schiff (12-13), Marinesco (14), Wolf (15), Cyon (16 17), Collina (18 19), Caselli (20-22), Vassale

e Sacchi (23-24), Gatta (25), Kreidl e Biedl (26), Gemelli (27-28), Dalla Vedova (29-30), Pirrone (31)].

Impressionante è la diversità delle funzioni attribuite dai varî autori alla ghiandola pituitaria: infatti essa sarebbe per Ligeois organo ematopoietico; per Wolf ematolitico; per Oliver e Schäfer (32) e per Cyon regolatore della pressione sanguigna; per D'Abundo (33) centro intercalato tra importanti vie di proiezione provenienti da centri coordinatori del trofismo organico; per Dallemagne (34) un emuntorio paragonabile al rene; per Rogowitsch (35), Pisenti e Viola (36), Schönemann (37), Coùlon (38), Collina, Andriezen (39), Comte (40-41), Mairet e Bosc (42), Caselli, Vassale e Sacchi organo a secrezione endocrina: la quale per Rogowitsch, Mairet e Bosc, Collina, verrebbe utilizzata dal sistema nervoso; per Pisenti e Viola sarebbe destinata ai globuli rossi del sangue; per Vassale e Sacchi, Caselli, Torri (43), Guerrini (44), Pirone (45) sarebbe impiegata a distruggere sostanze tossiche per l'organismo.

La molteplicità e la varietà delle funzioni attribuite alla ghiandola pituitaria vengono spiegate dal fatto che molte cognizioni, le quali potrebbero preparare e agevolare l'interpretazione della funzione di essa, sono manchevoli ed incerte: financo la embriologia e la istologia della ipofisi, malgrado numerosissimi lavori eseguiti in proposito, sono controverse pure nei dati di maggiore importanza.

Invero anche con studî sperimentali si è cercato chiarire la funzione della ipofisi; nè sono scarsi i tentativi fatti a questo scopo a partire da quelli di Gley, Marinesco, sino ad arrivare alle ricerche di Vassale e Sacchi, Gatta, Gaglio, Kreidl e Biedl, Caselli, Friedmann e Maass, Pirrone, Dalla Vedova.

Gli sperimentatori ora ricordati, avendo tentata o praticata la distruzione o l'asportazione completa dell'ipofisi, a seconda che hanno veduto sopravvivere o morire l'animale, son venuti alla conclusione in un caso che l'organo distrutto non è indispensabile all'organismo, nell'altro che la sua esistenza è a questo necessaria.

Ma il metodo sperimentale fin'oggi non ha dato risultati soddisfacenti, non avendo fatto conoscere chiaramente la funzione dell'organo distrutto. Anche se si tien conto di coloro i quali

sostengono, che la integrità della ghiandola pituitaria sia indispensabile al mantenimento della vita, si rileva che essi non chiariscono quale sia per la ghiandola la intima funzione, la cui scomparsa cagiona la morte; non essendo riusciti a rilevare una caratteristica sindrome ipofisiopriva per deficienza o meglio per abolizione della funzione ipofisaria.

Allo stesso modo coloro i quali affermano, in seguito a ricerche sperimentali, che la soppressione dell' ipofisi non disturbi la vita, non sono autorizzati a concludere che manchi all' ipofisi stessa ogni funzione; poichè non hanno ragione per negare una funzione la cui mancanza sia compatibile con la vita.

A me pare che, come per altri organi così, anche per l'ipofisi, non si deva limitare lo studio a stabilire se la funzione sia o meno necessaria alla vita, ma che occorra ricercare e precisare in ogni caso la funzione stessa.

Appunto a questa ricerca, cui tendono i più recenti studî può contribuire il presente lavoro, nel quale espongo le differenze che la ipofisi presenta in animali della stessa specie, a seconda che essi sono intieri o castrati.

Le mie ricerche furono istituite comparativamente su galli e capponi, su tori e buoi, su bufali intieri e castrati. Ho tenuto come norma, pel confronto, di scegliere in ogni specie animale soggetti della stessa razza, della stessa età ed all' incirca dello stesso peso.

Lo studio riguarda principalmente i galli ed i capponi e secondariamente i tori ed i buoi, i bufali integri e quelli castrati, ai quali venne esteso per procurare un controllo ai fatti già assodati e per dar loro maggiore comprensione.

Però sono indotto a fondare i risultati più sulle ricerche praticate sui gallinacei, che su quelle eseguite sui bovini, dalla ragione che a stabilire un fatto, il quale si avvera negli animali in cui la castrazione è stata completa ed operata in tenera età, è necessario esser sicuri di queste due condizioni essenziali. Invece nei bovini molto spesso si ricorre all'ablazione dei testicoli quando lo sviluppo è progredito, e non raramente inoltre si pratica la torsione del peduncolo testicolare anzichè la orchiectomia, ottenendo degli effetti che non sono sempre com-

pleti, poichè la torsione non garantisce e non dà in ogni caso l'atrofia assoluta e tanto meno la scomparsa dell'organo procurata con l'asportazione.

Per lo studio dell'ipofisi negli animali sopra indicati ho seguito due metodi: con uno ho stabilito, sempre immediatamente dopo la morte, il peso dell'organo intero reciso in corrispondenza del suo peduncolo e liberato nei bovini dall'involucro connettivale assai spesso; con l'altro ho esaminata la struttura dell'ipofisi, facendo il paragone della fine tessitura che essa presentava negli animali normali e in quelli castrati.

Dirò partitamente dei risultati ottenuti con i due metodi adoperati.

Comincio dal riferire i dati ricavati col primo metodo, premettendo che le pesate riguardano le ipofisi di 50 galli e di 50 capponi, di 5 tori e di 5 buoi, di 5 bufali interi e di altrettanti castrati.

L'ipofisi dei bovini si estrae facilmente dalla sella turcica, incidendo, intorno al margine osseo di essa, il resistentissimo diaframma che forma la dura madre distesa al di sopra, e recidendo con le forbici curve tutte le parti, che collegano la capsula connettivale dell'ipofisi stessa alle pareti della escavazione in cui è allogata.

Nei gallinacei è più difficile estrarre l'ipofisi intiera; per riuscire nello scopo procedevo nel modo seguente: allontanato l'encefalo, dopo di aver tagliato il peduncolo dell'ipofisi, i nervi ottici ed i tubercoli olfattivi, lasciavo la ipofisi in sito; poscia abbattevo parte a parte la base del cranio sino a lasciare un dado osseo circostante alla sella turcica, la quale infine aprivo con piccoli colpi di forbice. Liberando così l'ipofisi dalle pareti ossee potevo ottenerla intiera senza averla sottoposta ad alcun maltrattamento.

Per abbreviare la esposizione e rendere più facile la constatazione delle diverse pesate, ho riunito in un quadro i pesi ottenuti in ogni caso.

Galli

N. d'ord.	Ipofisi cg.	Encefalo gr.
1	1,31	3,36
2	1,33	3,34
3	1,34	3,25
4	1,36	3,26
5	1,31	3,41
6	1,33	3,35
7	1,32	3,32
8	1,35	3,30
9	1,33	3,27
10	1,32	3,32
11	1,30	3,34
12	1,32	3,32
13	1,34	3,31
14	1,37	3,29
15	1,32	3,36
16	1,31	3,33
17	1,30	3,28
18	1,46	3,34
19	1,31	3,34
20	1,33	3,35
21	1,32	3,30
22	1,32	3,32
23	1,34	3,30
24	1,31	3,35
25	1,31	3,33
26	1,33	3,34
27	1,32	3,36
28	1,40	3,29
29	1,34	3,32
30	1,32	3,26
31	1,34	3,32
32	1,35	3,31
33	1,31	3,34
34	1,36	3,36
35	1,30	3,27
36	1,29	3,28
37	1,38	3,30
38	1,30	3,28
39	1,32	3,30

N. d'ord.	Ipofisi cg.	Encefalo gr.
40	1,34	3,34
41	1,32	3,30
42	1,37	3,35
43	1,30	3,31
44	1,34	3,35
45	1,31	3,32
46	1,34	3,30
47	1,30	3,37
48	1,35	3,36
49	1,34	3,30
50	1,30	3,33

Galli: Ipofisi peso medio: cg. 1,33 Encefalo peso medio: gr. 3,32
» massimo: » 1,45 » massimo: » 3,41
» minimo: » 1,29 » minimo: » 3,25

Capponi

N. d'ord.	Ipofisi cg.	Encefalo gr.
1	2.61	3,36
2	2,68	3,27
3	2,66	3,28
4	2,75	3,42
5	2,64	3,45
6	2,69	3,28
7	2,66	3,51
8	2,83	3,29
9	2,72	3,26
10	2,65	3,32
11	2,67	3,35
12	2,69	3,33
13	2,68	3,30
14	2,65	3,39
15	2,48	3,24
16	2,62	3,35
17	2,64	3,37
18	2,71	3,28
19	2,60	3,42
20	2,67	3,34
21	2,59	3,38
22	2,72	3,31
23	2,62	3,35

N. d'ord.	*Ipofisi*	*Encefalo*
	cg.	*gr.*
24	2,70	3,37
25	2,72	3,31
26	2,59	3,26
27	2,61	3,35
28	2,65	3,39
29	2,69	3,32
30	2,73	3,31
31	2,75	3,26
32	2,70	3,32
33	2,66	3,33
34	2,72	3,44
35	2,59	3,29
36	2,62	3,32
37	2,73	3,45
38	2,64	3,42
39	2,58	3,31
40	2,72	3,37
41	2,68	3,35
42	2,74	3,26
43	2,65	3,34
44	2,69	3,39
45	2,70	3,35
46	2,63	3,38
47	2,65	3,29
48	2,68	3,41
49	2,65	3,27
50	2,67	3,28

Capponi: Ipofisi peso medio: cg. 2,67 Encefalo peso medio: gr. 3,34
» massimo: » 2,75 » massimo: » 3,45
» minimo: » 2,48 » minimo: » 3,24

Tori

N. d'ord.	*Ipofisi*
	gr.
1	3,19
2	3,00
3	3,21
4	4,10
5	3,25

Tori: Ipofisi peso medio . . . . . . gr. 3,35
» massimo . . . . . » 4,10
» minimo . . . . . . » 3,00

Buoi

N. d'ord.	*Ipofisi gr.*
1	4,50
2	4,25
3	5,12
4	4,15
5	4,31

Buoi: Ipofisi peso medio . . . . . . gr. 4,46
» massimo . . . . . » 5,12
» minimo. . . . . . » 4,15

Bufali intieri

N. d'ord.	*Ipofisi gr.*
1	1,70
2	1,82
3	1,75
4	1,96
5	1,77

Bufali intieri: Ipofisi peso medio . . . gr 1,80
» massimo . . » 1,96
» minimo . . » 1,70

Bufali castrati

N. d'ord.	*Ipofisi gr.*
1	3,10
2	3,90
3	3,18
4	3,30
5	3,80

Bufali castrati: Ipofisi peso medio . . . gr. 3,45
» massimo . . » 3,90
» minimo . . » 3,10

Il risultato di questa serie di ricerche è per se così evidente, che non esige lunghi chiarimenti.

Difatti si rileva facilmente che per l' ipofisi del gallo ho ottenuto il peso medio di cg. 1,33 (peso massimo cg. 1,45 ; peso minimo 1,29) ; per l' ipofisi di cappone ho avuto il peso medio di cg. 2,67 (peso massimo cg. 2,75 ; peso minimo cg. 2,48).

Questi risultati, a parte le considerazioni che svolgerò in seguito, mostrano che le oscillazioni tra peso massimo e peso minimo sono così limitate, che ogni singola pesata dà un valore molto vicino al peso medio. Onde la differenza che si osserva nel peso medio dell' ipofisi del gallo, in confronto al peso medio dello stesso organo del cappone, la quale è tanto notevole da stabilire il rapporto 1 : 2, si può dire quasi invariabile.

Anche riducendo alla più modesta espressione la differenza notata, comparando cioè il peso massimo dell' ipofisi del gallo ed il peso minimo dell' ipofisi del cappone (gallo cg. 1,46, cappone cg. 2,48) si ha di poco modificato il rapporto medio 1:2, e la diversità di peso rimane sempre notevolissima.

Per i tori il peso medio dell' ipofisi risultò in gr. 3,35 (peso massimo gr. 4,10 ; peso minimo gr. 3,00) ; mentre nei bovi il peso medio fu di gr. 4,46 (peso massimo gr. 5,12 ; peso minimo gr. 4,15).

Anche per questa specie animale, quantunque le pesate non riguardino un numero considerevole di individui, venne quindi constatata una rimarchevole differenza di peso a vantaggio dell' ipofisi dei castrati ; nei quali non solo il peso medio restò superiore di oltre un grammo, ma lo stesso peso minimo non venne raggiunto dal peso massimo dell' ipofisi degli individui integri.

Nei bufali il fatto si ripetè con evidenza ancora maggiore ; poichè mentre negli individui normali il peso medio fu di gr. 1,80 (peso massimo gr. 1,96 ; peso minimo gr. 1,70) negli individui castrati invece il peso medio fu di gr. 3,45 (peso massimo 3,90 ; peso minimo 3,10).

Anche nei bufali intieri le singole pesate variarono poco, come poco differirono tra loro in quelli castrati ; mentre fra le due categorie la differenza di peso risultò tale da essere assai prossima al rapporto 1 : 2.

Nessun commento occorre a quanto emerge dalla prima serie di ricerche; basta la sola constatazione di un fatto il quale deriva costantemente da ogni pesata, e autorizza ad affermare che, l'ipofisi degli individui castrati in prima età pesa più di quella degli individui intieri della stessa specie, razza ed età, e dello stesso peso circa.

Questa differenza, apprezzabile a prima vista istituendo il paragone tra due ipofisi appartenenti ad un animale intiero e ad un castrato, è assai evidente nei gallinacei. Però mentre la piccolezza dell'ipofisi del gallo contrasta sempre col volume di quella del cappone; ad un'osservazione superficiale meno sorprendono le differenze di proporzione della ipofisi di altri animali di grossa taglia quali sono i bovini. Poichè non conoscendo la esistenza di questa differenza e non avendo fermata la propria attenzione sul fatto stesso, si può riferire la diversita di volume dell'organo a diversità di sviluppo e di proporzione dei singoli organi tra animali intieri ed animali castrati.

Che la differenza invece esista, ed in grado elevato, risulta dalle statistiche avanti esposte e che il maggior peso dell'ipofisi dei castrati non sia l'espressione di una differenza dovuta al più notevole sviluppo dei singoli organi di questi animali, in rapporto al maggiore sviluppo generale, viene dimostrato da diversi fatti.

Anzitutto la differenza di sviluppo generale particolarmente tra galli e capponi, tra bufali intieri e castrati, cioè nelle specie in cui maggiore è la sproporzione del peso medio dell'ipofisi, non corrisponde alla differenza di volume e di peso dell'ipofisi stessa. In secondo luogo mentre vi sono diversità rimarchevoli nello sviluppo dello scheletro, della muscolatura, del pannicolo adiposo tra soggetti intieri e soggetti castrati della medesima specie, non accade lo stesso, o almeno non nelle stesse proporzioni, per gli organi interni.

Questa mia affermazione, oltre che desunta dalle cognizioni generali e dalla comune esperienza, è tratta da ricerche all'uopo praticate: ho fatto tanto per i 50 galli quanto per i 50 capponi la pesata dell'encefalo (cervello, cervelletto, ponte, bulbo), privo s'intende dell'ipofisi, ed ho ottenuto per l'encefalo di gallo peso medio gr. 3,32 (peso massimo gr. 3,41; peso

minimo gr. 3,25); mentre per il cappone ho avuto peso medio gr. 3,34 (peso massimo gr. 3,45; peso minimo gr. 3,24).

Si può quindi affermare che il peso medio dell'encefalo è uguale tanto nel gallo quanto nel cappone; poichè non si ha che una differenza di 2 centigrammi in favore dell'encefalo del cappone, la quale non è assolutamente paragonabile alle differenze rilevate per l'ipofisi. Considerando anzi che essa è di soli 2 centig. su un peso medio di 330 centig., non mi permetto indicarla senza grande riserva come differenza corrispondente a diverso sviluppo dell'encefalo. Questa riserva credo conveniente esprimere, perchè la differenza è così lieve da rientrare nelle oscillazioni di una esatta ed estesa statistica, e da poter scomparire, senza rilevanti modificazioni della media, aggiungendo altre pesate.

Per questa prima parte posso quindi concludere che: le ricerche sul peso dell'ipofisi, fatte nelle condizioni sopra esposte, dimostrano che l'ipofisi degli animali castrati ha maggior volume e pesa più di quella degli individui intieri della stessa specie.

Esaminate le differenze macroscopiche che presenta la ipofisi dei soggetti castrati rispetto a quella dei soggetti intieri, esporrò adesso i risultati ottenuti con lo studio microscopico.

Delle ipofisi di cui ho dato più avanti il peso, meno otto conservate in alcool, feci l'esame istologico condotto su sezioni provenienti da ipofisi fissate in alcool ordinario, in alcool assoluto, in liquido di Müller, di Zenker, di Flemming, di Hermann ed incluse in paraffina. I tagli al microtomo, dello spessore di 4 a 6 microni, vennero colorati con metodi svariati quali quelli di Galeotti, di Heidenhain, di Erlich, di Weigert per le fibre elastiche, con carminio, con picrocarminio, con ematossilina ed eosina.

Nel descrivere i preparati mi servirò delle sezioni colorate con ematossilina ed eosina, sia per la chiarezza con cui appare la struttura della ghiandola ipofisaria nei tagli così trattati, sia perchè le ricerche fondamentali sulla istologia di essa sono state fatte col metodo che ho preferito; il quale, anche in paragone a quelli suggeriti dalla tecnica microscopica più recente, è stato

ritenuto convenientissimo allo studio in quistione dalla grandissima maggioranza dei ricercatori.

Per brevità nella descrizione dei preparati svolgerò i dati più interessanti per l'argomento in istudio, e mi limiterò quindi alle differenze di struttura tra l'organo degli animali normali e quello degli animali castrati; le quali si riferiscono agli elementi che compongono il lobo anteriore della ipofisi nella porzione ghiandolare propriamente detta.

Gallo. — Dalla capsula connettivale che involge la ghiandola partono setti, i quali si spingono nel corpo di essa, percorrendolo in vario senso, e anastomizzandosi tra loro delimitano spazi losangici, rotondeggianti, oblunghi entro cui sono racchiuse le cellule glandolari.

Gli accumuli di elementi secretori formano in molti punti dei veri cordoni cellulari, non lasciando scorgere alcun lume; mentre in qualche punto la disposizione di essi ricorda quella degli ordinarî tubuli od alveoli ghiandolari, per la presenza di piccoli spazî centrali, allungati o sferici.

Le cellule sono diverse per più particolari. Quanto alla forma ed alla grandezza, esse variano molto da elemento ad elemento: si trovano difatti cellule poligonali e cubiche accanto ad altre di forma cilindrica o irregolare; in generale gli elementi cellulari sono piccoli e così anche i nuclei quasi sempre rotondeggianti, ricchi di cromatina intensamente colorata.

Quanto all'affinità per le sostanze coloranti adoperate (ematossilina ed eosina), si possono distinguere cellule che assumono difficilmente il colore e cellule che si colorano facilmente.

Le prime sono evidenti pel nucleo che spicca in un corpo cellulare rimasto del tutto o quasi non tinto; le seconde sono rappresentate presso che esclusivamente da cellule il cui citoplasma è costituito da finissimi granuli colorati dall'ematossilina, distribuiti di solito uniformemente e strettamente vicini; altre poche sono rappresentate da rare cellule con nucleo sferico, circondato da citoplasma racchiudente granuli colorati dall'ematossilina e granuli tinti dall'eosina, ovvero grosse zolle omogenee leggermente splendenti, fortemente colorate dall'eosina.

In generale la ghiandola ipofisaria del gallo presenta cor-

doni od alveoli costituiti da cellule a protoplasma granuloso, colorato dall'ematossilina, mentre sono assai scarse le cellule contenenti sostanza eosinofila.

I vasi, decorrenti lungo i sepimenti e le trabecole connettivali dello stroma, sono in maggior parte capillari di solito non molto ampî, nè straordinariamente ripieni di sangue.

Cappone. — La trama connettivale, costituita da fasci di fibrille intrecciate, disseminate di cellule, limita spazi i quali sono piuttosto grandi e di forma svariata.

Questi spazî appaiono ripieni di cellule in diverso modo disposte, le quali spesso lasciano nel mezzo una piccola cavità da esse limitata. Gli elementi ghiandolari di questi tubi ed alveoli sono di tipo diverso: taluni poligonali, cilindrici, altri di forma non definibile per la mancanza di netti contorni.

Nei punti ove si trovano vicini parecchi elementi a limiti incerti, l'accumulo di essi si presenta come un ammasso di fini granuli, in mezzo ai quali si scorgono nuclei rotondeggianti ben colorati.

Delle cellule a contorno ben definito talune sono colorate dall'ematossilina, altre dall'eosina e non mancano quelle il cui corpo cellulare racchiude parti colorate dalla prima e parti colorate dalla seconda.

Le cellule tinte dall'ematossilina sono non molto grandi, prevalentemente cilindriche, con nucleo rotondeggiante od allungato, ricco di masse cromatiche avvicinate tra loro, e con citoplasma fittamente disseminato di minutissimi granuli.

Le cellule rese evidenti dall'eosina sono grandi, molte in grado rimarchevole, rigonfie, con nucleo vescicoloso, grosso e reticolo cromatico con maglie ampie; ed hanno citoplasma sparso di zolle o di grossi granuli tinti dall'eosina.

Talune delle cellule gremite di sostanze eosinofila presentano nucleo fortemente rigonfio, con tenue reticolo cromatico, il quale talora limita ristretti spazi contenenti piccolissime zolle rosee. Da rari elementi eosinofili si vede la sostanza rosea abbandonare il corpo cellulare attraverso piccole scontinuità, che rendono difficilmente apprezzabili i confini di talune cellule, delle quali anzi qualche volta non si scorgono che i nuclei cir-

condati da residui di protoplasma sfrangiato alla periferia (secrezione merocrina).

Sostanza eosinofila si può trovare in taluni spazî, posti in corrispondenza dei punti ove s' incontrano più alveoli. I vasi sono molto evidenti per la loro ampiezza e per la distensione dovuta alla grande quantità di sangue che li gremisce, di guisa che anche i più piccoli capillari restano visibili. Intorno ad essi talora si trovano cellule, prevalentemente eosinofile, separate dal sangue solo dalla sottilissima parete del vaso; qualche volta tanto sottile che gli elementi ghiandolari sembrano in diretto contatto con gli elementi del sangue.

Dalle brevi descrizioni delle ipofisi di gallo e di cappone si possono subito notare le grandi differenze, che esistono tra la struttura della ghiandola pituitaria del primo e quella del secondo. Le quali sono rese certe dalla costanza del reperto, e si possono riassumere per la ghiandola del cappone nella più ricca irrorazione sanguigna e nella presenza di numerosissime cellule grandi a nucleo vescicoloso ed a citoplasma sparso di sostanza eosinofila; mentre in quella del gallo i vasi sono meno ampii e ripieni, le cellule si presentano piuttosto piccole e molto rare sono quelle grandi contenenti sostanza eosinofila.

Quanto alla struttura della ghiandola ipofisaria di toro e di bufalo intero, paragonata a quella della stessa ghiandola del bove e del bufalo castrato, ho osservato anche le differenze sopra cennate, quantunque non nella stessa misura.

La differenza principale consiste sempre in ciò che nella ghiandola del toro e del bufalo intiero le cellule eosinofile non sono in grande numero, e si trovano aggruppate prevalentemente in alveoli vicini; invece nella ghiandola del bove e del bufalo esse sono straordinariamente numerose e disseminate in ogni punto con abbondanza.

I risultati forniti dall'esame istologico confermano e completano quelli ottenuti con le pesate; gli uni e gli altri insieme provano che negli animali castrati si trova una rimarchevole ipertrofia della ghiandola pituitaria ed un notevole aumento delle cellule eosinofile.

Questo fatto, che sorge dalle presenti ricerche come costante negli animali sottoposti in giovane età all'asportazione dei testicoli, va anche considerato in rapporto alle condizioni in cui esso si stabilisce.

Della castrazione sono noti da tempi remoti gli effetti più palesi, specie quelli che riguardano le modificazioni dei caratteri sessuali secondarî.

Ma sino a pochi anni addietro gli effetti della castrazione, tanto nel riguardo morfologico che in quello funzionale, sono stati studiati superficialmente. Solo in tempi molto vicini, sono state iniziate ricerche diligenti con metodi opportuni, ed è stato incominciato lo studio del ricambio e l'esame istologico di varî organi appartenenti ad animali castrati.

In generale è assodato che in seguito alla castrazione si avverano modificazioni del sistema tegumentario e dei suoi annessi, del sistema osseo, del sistema muscolare, del pannicolo adiposo, degli organi genitali interni ed esterni e dei loro annessi, del laringe e di altri organi ancora.

Le osservazioni di Dupuytren e di Gruber (46) hanno stabilito che nei soggetti castrati nella prima età, il laringe ha sviluppo limitato; Dupuytren anzi ha illustrato un caso in cui, il laringe di un individuo privato nell'infanzia dei testicoli era di un terzo più piccolo, che negli individui integri della stessa età.

Circa le modificazioni che sul sistema genitale e sugli organi annessi induce la castrazione, le osservazioni sono numerose, e non mancano le ricerche sperimentali all'uopo istituite.

Gruber e Steinach (47) notarono che nei soggetti castrati le vescicole seminali sono rudimentali. Richon e Ieandelize (48-49) nei conigli sottoposti da giovani alla orchiectomia notarono, in seguito, evidente arresto di sviluppo dei genitali esterni, talora così notevole da rendere difficile il riconoscimento del sesso dell'animale.

Con numerosi esperimenti è stato stabilito negli animali, che all'asportazione dei testicoli segue in breve tempo atrofia della prostata. Questo fatto venne constatato nei topi da Steinach, nei cani da Kirby, da Guyon (50) e Legueu, questi due ultimi osservarono il fatto su tre animali, uccisi due dopo cinque mesi e uno dopo due mesi e mezzo dall'atto operativo. Albarran (51),

il quale fece gli stessi esperimenti anche sui cani, affermò che l'atrofia diviene apprezzabile anche prima, cioè dopo un mese e mezzo dall'operazione.

L'asportazione dei testicoli è stata adottata da molti chirurgi in casi d' ipertrofia della prostata, per ottenere l' impiccolimento di quest'organo; affermano di aver raggiunto lo scopo White (52-53), Raum, Haines, Griffiths, Bryson, Watson, Helfreich (54), Moullin (55), Czerny (56), Simitzine, Lütkens (57), Guyon, Albarran, Socin, Legueu, Belfield.

Fatti analoghi, a quelli che nei maschi apporta sugli organi genitali la rimozione dei testicoli, sono stati descritti per le femmine in seguito alla ovariectomia; la quale provoca diminuzione di volume dell'utero, raccorciamento e restringimento della vagina, atrofia delle ghiandole mammarie.

Le modificazioni anzidette sono state vedute da Jentzer e Beuttner (58), i quali le studiarono su dieci vacche, sei coniglie e quattro cagne; da Halban (59) che ne ebbe anche la controprova, in quanto mentre constatò sempre minore volume dell' utero e delle mammelle nelle giovani cagne operate, non riscontrò invece le modificazioni stesse, quando nelle cagne sottoposte alla ooforectomia riusciva il trapianto delle ovaie.

Sul sistema nervoso centrale sono state eseguite ricerche comparative nei solipedi da Colin (60), il quale su 15 pesate stabilì che la differenza nel peso totale dell'encefalo tra stallone e castrato non è considerevole, poichè rappresenta solo una media di 4 gr. su 630. Colin attribuisce la differenza ad aumento di peso del cervelletto.

Recente è l'osservazione di Calzolari (61) il quale con ricerche fatte su 12 conigli, di cui 6 operati di castrazione e 6 tenuti per controllo, rilevò che nei 6 conigli castrati il timo raggiungeva maggior peso e subiva più lentamente la involuzione normale, in confronto di quello che avveniva nei 6 conigli testimoni.

Il fatto più comunemente notato in seguito alla castrazione è il notevole sviluppo dello scheletro; ciò è stato rilevato non solo negli animali sottoposti in tenera età all'asportazione delle ghiandole sessuali, ma anche negli eunuchi e negli anorchidi.

A questo riguardo le osservazioni sono numerose, basta

citare quelle di Feldmann, Poncet, Pirsche, Becker, Teinturier, Godard, Merschejewski, Collineau, Halin, e specialmente quelle di Pittard (62) fatte su 30 soggetti della setta degli skoptzy, e quelle di Milne Edwards sugli eunuchi egiziani.

Le maggiori proporzioni dello scheletro si riferiscono alle ossa lunghe, ed in ispecial modo a quelle degli arti inferiori dell'uomo e di quelli posteriori degli animali.

Pirsche (63) ha stabilito che in media nel cappone il femore è più lungo di 8 mm. che nel gallo, e la tibia cm. 1,8; nei piccioni castrati in paragone degli intieri il femore è più lungo di 3 mm. e la tibia di 4 mm.

Di questo maggiore sviluppo in lunghezza dello scheletro nei soggetti privi delle ghiandole sessuali, si conosce anche la ragione; la quale fa rientrare il fenomeno nel dominio delle leggi che regolano lo sviluppo in lunghezza delle ossa. Si sa difatti, per le ricerche di Pirsche e di altri, che il fatto si accompagna a persistenza delle cartilagini di coniugazione oltre l'epoca normale: nel toro l'allungamento delle ossa termina a due anni, mentre nel bue le suture non sono complete che a quattro anni o più tardi.

Launois e Roy (64) in un anorchide di grande statura con notevole lunghezza degli arti inferiori trovarono persistenza delle cartilagini iuxsta-epifisarie, malgrado il soggetto avesse 30 anni. Anche in questo caso gli autori misero lo straordinario sviluppo degli arti inferiori a carico di un prolungamento dell'osteogenesi normale.

Alla serie numerosa di osservazioni rivolte a stabilire le modificazioni macroscopiche dovute alla castrazione, fa contrasto il numero veramente esiguo delle ricerche microscopiche, che meglio avrebbero potuto precisare le modificazioni stesse.

Le principali ricerche istologiche sono rappresentate da quelle di Jentzer e Beuttner, di Buys e Vandervelde (65), dalle quali risulta che, l' impiccolimento dell'utero consecutivo all'ovariectomia è caratterizzato da un processo di afrofia semplice delle fibre muscolari senza degenerazione grassa, da proliferazione del connettivo interstiziale con produzione di tessuto neoformato, che seguendo la evoluzione in tessuto adulto diventa fibroso, e da degenerazione e desquamazione degli elementi epi-

teliali delle ghiandole della mucosa uterina.

Altre ricerche microscopiche sono dovute ad Albarran, il quale esaminò istologicamente le modificazioni della prostata nei cani privati dei testicoli e notò dopo breve tempo l'atrofia delle fibre muscolari liscie, la sclerosi connettivale, e la degenerazione e desquamazione degli elementi di rivestimento delle ghiandole della prostata stessa.

Oltre questi pochi lavori, che riguardano fatti ben assodati, ne esistono due: uno di Calzolari, l' altro di Alessi, che concernono fatti nuovi.

Alessi (66) comunicò nel XII Congresso della Società freniatrica Italiana, tenuto in Ancona nel 1901, i risultati dello studio istologico della corteccia cerebrale di animali castrati. Negli atti del Congresso, pubblicati sulla rivista sperimentale di freniatria, si trova una brevissima nota, con la quale Alessi annunzia che le ricerche erano state fatte su cani, gatti, conigli, cavie e polli e partecipa le seguenti conclusioni:

" 1. Se la castrazione si fa nei giovani animali non si trova già dopo tre o quattro giorni alcuna lesione della corteccia cerebrale. 2. Quando invece la castrazione si pratica in animali adulti, in un periodo di tempo che oscilla dai 2 fino ai 9 o 10 giorni, si trovano fatti cromatolitici con frammentazione delle masse cromatiche, con nucleo pallido ed eccentrico e varicosità dei prolungamenti protoplasmatici. Dopo questo tempo le lesioni pare che tendano a scomparire. 3. Le lesioni sono molto maggiori nella corteccia dei cani e dei gatti di quello che non siano nei conigli, cavie e polli ".

Alessi avrebbe dunque riscontrate, in seguito ad un atto che apporta all'organismo una modificazione permanente, alterazioni lievi e transitorie delle cellule della corteccia cerebrale. La mancanza dei particolari dei varî esperimenti, del decorso di questi, e della tecnica adoperata rende necessaria una conferma, prima che sia giustificato di vedere nelle alterazioni descritte un effetto dell'asportazione delle ghiandole sessuali.

Ciò mi sembra giusto oltre che per la transitorietà delle lesioni stesse, anche per la considerazione che esse rientrano nel quadro di quelle lievi e riparabili alterazioni delle cellule nervose, che possono essere cagionate da cause svariatissime, e

nelle condizioni in cui sperimentò l'Alessi, cioè nella castrazione, possono dipendere più che dalla conseguente assenza degli organi asportati, dal trauma operatorio stesso, da infezioni successive all'atto operativo, nonchè dalla narcosi. A quest'ultima causa fa pensare l'affermazione dell'Alessi, che le lesioni erano molto maggiori nella corteccia cerebrale dei cani e dei gatti, di quello che nei conigli, nelle cagne e nei polli; appunto perchè nei primi si ricorre di solito alla narcosi, la quale ai secondi si risparmia, non essendo da essi facilmente sopportata.

Calzolari esaminò il timo in sei conigli castrati e sostenne che esso, come ho già esposto, raggiunse in tali animali volume maggiore che negli animali di controllo, e subì la ordinaria involuzione più lentamente. Secondo l'autore il timo che negli animali castrati era inviluppato da tessuto cellulare molto ricco di grasso, di colorito roseo e di spessore aumentato, microscopicamente presentava uno stato di degenerazione più avanzato negli animali sani che in quelli castrati.

Nei primi il tessuto connettivo interlobulare del timo era molto più abbondante e più ricco di cellule adipose, la tunica esterna dei vasi appariva più spessa, i lobuli timici erano più piccoli e atrofici; mentre nel timo dei conigli castrati riesciva più evidente la distinzione tra la sostanza corticale e la midollare, ed il tessuto connettivale interlobulare era meno abbondante.

Per quel che ho qui riferito, il Calzolari sostiene che negli animali castrati, il timo si atrofizza più lentamente che in quelli integri, ed ammettendo per il timo e pei testicoli una funzione di secrezione interna conclude " si potrebbe credere che, relativamente all'economia animale, il timo dopo la sua scomparsa sia sostituito dai testicoli, che avrebbero in questo caso un'azione sostitutiva della funzione del timo ".

Di questa conclusione, però non si può sostenere la reciproca; poichè asportando con la castrazione i testicoli, il timo non presenta che un lieve rallentamento della sua involuzione. Inoltre se si accetta, con il Calzolari, che il timo dopo la scomparsa venga sostituito nella sua funzione dai testicoli, si è condotti a ritenere che la funzione da sostituire non abbia grandissima importanza, perchè gli animali sopravvivono malgrado la scomparsa del timo e la precedente castrazione.

Se Calzolari fosse riuscito a distruggere il timo ottenendo ipertrofia dei testicoli, sarebbe stata forse più fondata la sua ipotesi, che la ignota funzione del timo sia, dopo la involuzione di questo, disimpegnata dai testicoli.

Eliminata, per le ragioni addotte, l'interpretazione dell'autore non resta che, la constatazione di una più lenta involuzione del timo nei conigli castrati.

L'azione delle ghiandole sessuali nel determinare le modificazioni, che ho man mano ricordate, rimase misteriosa sino a quando, in tempi non molto lontani, Brown Séquard tentò dimostrare la esistenza di una secrezione interna dei testicoli.

Brown Séquard intraprese nel 1875 degli esperimenti che lo indussero ad ammettere la esistenza della secrezione endocrina delle ghiandole sessuali; a cominciare dal 1889 egli pubblicò una serie di note, nelle quali, riferendo i risultati ottenuti dall'iniezione di estratti di testicoli di varî animali, affermò che in seguito a tali iniezioni aveva notato risveglio delle sue facoltà intellettuali, maggiore resistenza al lavoro mentale e fisico, miglioramento delle funzioni digestive ed altri fenomeni simili.

Per quanto i rilievi del Brown Séqnard non presentassero la piena garanzia di fatti osservati e valutati obbiettivamente e con metodi rigorosamente scientifici, l'annunzio, da lui dato, delle proprietà del succo testicolare destò immediatamente l'interesse di numerosi ricercatori, molti tra i quali adottarono a scopo curativo le iniezioni nei casi più dissimili, nelle malattie più diverse e nelle lesioni più svariate.

Da queste ricerche e da quelle fatte per controllo su individui sani non apparve l'azione meravigliosa attribuita all'estratto testicolare da Brown Séquard; nè derivò la dimostrazione obbiettiva ed inconfutabile della esistenza della secrezione interna dei testicoli.

Più fortunati parvero dapprima Curatulo e Tarulli, i quali, avendo studiato il ricambio nelle cagne e nelle femmine del *mus musculus* castrato, sostennero che in seguito alla ablazione delle ovaie, si avvera notevole e duratura diminuzione nell'eliminazioni dei fosfati e dell'acido carbonico espirato, la quale

sarebbe nuovamente elevata mediante l' iniezione sottocutanea di succo ovarico.

Da questi dati Curatulo e Tarulli dedussero che, le ovaie immettono continuamente nel sangue un prodotto di secrezione il quale favorisce l'ossidazione delle sostanze organiche fosforate degli idrati di carbonio e dei grassi, e che, conseguentemente, l'assenza di tale prodotto di secrezione cagiona l'accumulo nell'organismo di grasso e di sali di fosforo.

Le ricerche di Curatulo e Tarulli (67), parve fornissero solida base all' ipotesi dell'esistenza della secrezione interna delle ovaie. La importanza dei fatti affermati, dai due autori sopra menzionati, spinse in breve tempo varî studiosi a fare nuove ricerche, dalle quali non appare indiscutibile la esattezza delle asserzioni di Curatulo e Tarulli.

Invero Pinzani (68), che studiò il metabolismo in una sola cagna castrata, e Loewy e Richter (69), che fecero identiche ricerche, confermarono i risultati di Curatulo e Tarulli ; ma li negarono recisamente Schultz e Falk (70), Luthje (71), Lambert (72), Mossé e Oulié (73), Heymann (74).

Anzi Mossé e Oulié, ed Heymann sostengono che in taluni casi in seguito alla castrazione l'eliminazione dei fosfati non solo non diminuisce, ma aumenta.

Allo stato attuale non si può quindi affermare che, dalle ricerche sul ricambio materiale degli animali castrati, sia sorta la dimostrazione della esistenza della secrezione interna delle ghiandole sessuali.

Risultati ancora meno soddisfacenti hanno dato le indagini istologiche dirette a ricercare, quali parti delle ghiandole sessuali possano disimpegnare la funzione di elementi a secrezione interna.

In proposito quanto ai testicoli l'attenzione è stata rivolta a talune cellule poste nel tessuto interstiziale e denominate perciò cellule interstiziali. Esse sono rotondeggianti o appiattite, talora anche fusiformi, con citoplasma finemente granuloso, nucleo rotondo, ricco di cromatina e spesso eccentrico ; nella parte centrale delle cellule si trova un accumulo sferico di protoplasma, che nel gatto racchiude un centrosoma. Le cellule interstiziali più isolate possiedono, secondo Mihalkowics e Lehnos-

sèk, dei prolungamenti che si uniscono a quelli vicini di cellule somiglianti.

Controversa è l'origine epiteliale o connettivale delle cellule interstiziali: sostiene la prima Lehonossèk (75); ammettono la seconda Plato, Friedmann, Maximow, Kölliker (76), Boll, Jacobson (77).

Sul significato delle cellule interstiziali dei testicoli le opinioni sono assai disparate: esse costituiscono per Böhm e Davidoff (78) organi rudimentali dipendenti dal corpo di Wolff; per Mihalkowics resti embrionali abberrati; per Lehnossèk, Leydig, Kölliker, Boll, Jacobson, cellule connettivali ricche di protoplasma, le quali si distinguono dalle *mastzellen* per la mancanza di granulazioni basofile.

Riguardo alla secrezione interna dell'ovaia Limon, Bouin, Lambert l'attribuiscono a speciali cellule interstiziali poste in vicinanza dei vasi dello stroma, e caratterizzate dalla presenza di numerose sferule di grasso; invece Fränkel e Arcangeli (79-81) opinano che la detta secrezione è dovuta principalmente ai corpi lutei.

Anche le ricerche istologiche, come si può facilmente rilevare, non hanno sinora contribuito in modo positivo a mettere fuori di dubbio la esistenza della funzione endocrina dei testicoli e delle ovaie.

Nelle numerose serie di tentativi già da altri eseguiti, per dimostrare la funzione di secrezione interna dei testicoli, non avendo trovato alcun fatto che mi agevolasse la interpretazione della ipertrofia dell' ipofisi consecutiva alla castrazione, istituii apposite ricerche, per indagare quale fosse e come si espletasse il rapporto tra ghiandole testicolari e ghiandola ipofisaria.

Gli esperimenti fatti a questo scopo si possono dividere in due serie.

Nella prima, diretta a stabilire in quanto tempo avvengono in seguito alla castrazione le modificazioni della ghiandola pituitaria, son compresi tre giovani galli operati di asportazione completa dei testicoli e sacrificati rispettivamente dopo 5, 20, 25 giorni dall'atto operativo.

Nella seconda serie di esperimenti sono compresi tre capponi adulti, ai quali praticai delle iniezioni di estratto di testicolo

di gallo in soluzione fisiologica sterile, per studiare le modificazioni che eventualmente avrebbe potuto presentare la ghiandola ipofisaria di essi dopo questo trattamento.

Preparato, volta a volta, l'estratto di testicolo di gallo lo iniettai sotto cute ai tre capponi; dei quali il primo uccisi 15 ore dopo un'iniezione di 3 cmc. di estratto; il secondo 10 ore dopo la seconda di due iniezioni, della stessa dose di estratto, fatte a giorni alternati; quanto al terzo cappone, che aveva anch'esso ricevute due iniezioni a giorni alternati di 3 cmc. di estratto, aspettai prima di ucciderlo che fossero trascorsi 9 giorni senza alcun trattamento.

Le ipofisi di tutti questi animali furono trattate come le precedenti per farne lo studio istologico, ed ecco la descrizione delle sezioni colorate con ematossilina ed eosina.

Gallo I. — Ucciso dopo 5 giorni dalla castrazione.

Non si rileva aumento di volume dell'ipofisi apprezzabile macroscopicamente: l'organo ha le dimensioni che presenta di solito nel gallo, ed il peso di cg. 1,43.

Istologicamente la ghiandola pituitaria del gallo sacrificato 5 giorni dopo la castrazione non offre modificazioni notevoli di struttura. Gli acini glandolari non sono grandi, le cellule che li costituiscono sono di grandezza e forma varia.

Il contenuto delle cellule è diverso tanto per la struttura quanto per il comportamento verso le sostanze coloranti. Si scorgono in prevalenza cellule a citoplasma scarso, finamente granuloso, colorato dall'ematossilina, ed a nucleo piccolo, rotondeggiante, intensamente colorato nella parte cromatica addensata. Poche cellule racchiudono granuli di discreta grossezza o piccole zolle colorate dall'eosina; sono ancora più rare le cellule grandi, rigonfie, piene di sostanza eosinofila così caratteristiche dell'ipofisi di cappone.

Sparsi in punti diversi si trovano aggruppamenti di cellule a contorno irregolare, sfrangiato, e a citoplasma racchiudente vacuoli e granuli interposti.

Gallo II. — Ucciso dopo 20 giorni dalla castrazione.

Gallo III. — Ucciso dopo 25 giorni dalla castrazione.

Per brevità descrivo insieme i fatti rilevati, all'esame della ghiandola ipofisaria del II e III gallo, essendo essi perfettamente corrispondenti in entrambi gli animali.

Macroscopicamente le ipofisi apparvero di dimensioni alquanto superiori alle normali, e giustamente paragonabili per il volume ed il peso raggiunto (cg. 2,40; cg. 2,48) a quelle dei capponi già da lungo tempo operati.

All'esame istologico la struttura si presentò assai più modificata che nella ghiandola pituitaria del gallo ucciso solo dopo 5 giorni dalla castrazione, ed in ogni particolare somigliante a quella del cappone adulto.

In tutte le sezioni esaminate si trovarono scarse cellule cromofobe; mentre erano invece numerosissime le cromofile: rappresentate in parte da cellule a forma svariata, nucleo rotondeggiante ricco di cromatina, e citoplasma seminato di granuli colorati dall'ematossilina; ed in parte da cellule poligonali o cubiche con nucleo vescicoloso rigonfio a reticolo cromatico disteso e uno o due nucleoli evidenti, e con citoplasma gremito di granuli o di zolle di sostanza omogenea, lievemente splendente, intensamente colorata dall'eosina.

Le cellule eosinofile erano sparse, per tutta la sezione, su tutta la porzione anteriore del lobo ghiandolare dell'ipofisi; li solito apparivano a contorno regolare, netto, meno talune che sembravano in qualche punto del contorno stesso interrotte da piccole scontinuità, attraverso le quali sporgeva la sostanza eosinofila.

Piccoli accumuli di questa sostanza si trovavano negli spazî alveolari, in grande vicinanza o a contatto delle pareti dei capillari; altri piccoli accumuli si trovavano anche là dove negli alveoli rivestiti da epitelio restava in mezzo un ristretto spazio.

In qualche punto delle sezioni si notavano cellule in moltiplicazione, facili a rilevare per le caratteristiche disposizioni della cromatina nucleare.

I vasi erano resi più evidenti per l'ampiezza e per il sangue che li gremiva.

L'esame istologico dell'ipofisi dei galli da recente castrati fa dunque accertare, come la struttura della ghiandola pituita-

ria in seguito alla castrazione si modifichi in pochi giorni, sino a diventare paragonabile a queila dei capponi.

Passo ora alla descrizione della ghiandola pituitaria dei tre capponi sottoposti a iniezioni di estratto di testicolo di gallo.

Cappone I. — Sacrificato dopo 15 ore dalla iniezione di estratto testicolare di gallo.

Cappone II. — Sacrificato 10 ore dopo la seconda di due iniezioni di estratto di testicolo di gallo, fatte a giorni alternati.

Gli acini ghiandolari sono meno distinti per la disposizione, la forma e i particolari delle cellule che li rivestono e per i piccoli spazî centrali che da esse vengono delimitati. Di questi spazî centrali piccolissimi taluni sono liberi, tal'altri contengono della sostanza omogenea in masse o in granuli.

Le cellule sono quasi tutte rimpiccolite, tanto che spesso non si trovano in contiguità, immediata, ma restano separate da spazî chiari interposti. La forma delle cellule varia come nella ghiandola pituitaria del cappone normale; si rinvengono cellule poligonali accanto a cellule allungate e non mancano elementi in cui il citoplasma, disposto intorno al nucleo, non ha netti confini, apparendo irregolare e sfrangiato; i nuclei sono anch'essi piccoli, di solito rotondeggianti, contenenti cromatina disposta su un reticolo a maglie fitte.

Con il reperto del rimpiccolimento del corpo cellulare e del nucleo va costantemente notata una modificazione del citoplasma, costituita dal fatto che mentre nei capponi non sottoposti ad alcun trattamento si trovano tanto cellule a protoplasma colorato dall'ematossilina, quanto cellule colorate dall'eosina assunta da una sostanza che si presenta in granuli o in blocchi; nella ghiandola ipofisaria degli animali iniettati invece le cellule, che sono rimpiccolite, presentano il citoplasma finemente granuloso colorato dall'ematossilina ed i granuli sono ora sparsi uniformemente ora addossati in accumuli; quanto alle cellule eosinofile, che caratterizzano la ipofisi del cappone per la loro grandezza, per il loro numero e per la colorazione, si può affermare che esse sono assai scarse nella ghiandola ipofisaria dei capponi iniettati.

Effettivamente nelle sezioni si riesce non facilmente a tro-

vare cellule eosinofile grandi rigonfie e piene di granuli o blocchi colorati in rosa; si scorgono invece con minore difficoltà delle piccole cellule con qualche granulo o qualche piccola zolla tinta dall'eosina.

Cappone III. — Nel cappone III, sottoposto prima a due iniezioni di estratto testicolare di gallo e lasciato poi senza alcun trattamento per 9 giorni, la disposizione alveolare è distinta; si vedono aggruppamenti cellulari di varia estensione e forma, questa ora è rotondoggiante ora oblunga; talvolta al centro di questi aggruppamenti alveolari si nota un piccolo spazio vuoto o ripieno da sostanza omogenea uniformemente colorata.

Delle cellule ghiandolari poche sono piccole poligonali a nucleo compatto e ricco di cromatina; altre si presentano senza contorno ben definito, con citoplasma sparso di aree chiare limitate da sottolissime trabecole; molte cellule invece sono grandi a nucleo vescicoloso con reticolo cromatico a maglie ampie e nucleolo distinto, esse possiedono citoplasma abbondante di cui talora i granuli sono misti a piccoli blocchi di sostanza omogenea rosea, tal'altra cedono completamente il posto a grandi masse uniformemente colorate dall'eosina.

I vasî sono piuttosto ampî e ricchi di sangue.

Dalle ricerche riferite in principio emana il fatto che in seguito all'asportazione dei testicoli si avvera una notevole ipertrofia con iperplasia della ghiandola pituitaria, con modificazioni di struttura tali da render facile distinguere al microscopio la ghiandola stessa del gallo da quella del cappone.

Dalle ricerche ultime esposte risulta con quanta rapidità si modifica la struttura della ghiandola ipofisaria del gallo in seguito alla castrazione, per assumere i caratteri di quella del cappone; e da quelle istituite sui capponi sottoposti a iniezioni di estratti testicolari di gallo appare, che una o due iniezioni bastano a modificare l'aspetto istologico della ghiandola così profondamente da avvicinarlo per molti particolari a quello dello stesso organo dell'animale intiero; e risulta inoltre che la modificazione come si stabilisce prontamente per la iniezione praticata, così sollecitamente regredisce e scompare, col ritorno

della struttura propria alla ghiandola del cappone, allorchè non si inietta più l'estratto.

Se dunque la modificazione di struttura che presenta la ghiandola pituitaria in seguito all'ablazione dei testicoli, che è caratterizzata dai segni di una maggiore attività funzionale, scompare od è grandemente attenuata per le iniezioni di estratti degli organi, la cui assenza ha provocato i detti cambiamenti di struttura, non riesce difficile indicare la cagione di questi.

Iniettando l'estratto di testicoli di gallo nel cappone, si immettono in questo i prodotti di secrezione esterna, che possono essere non ancora allontanati nel testicolo da cui si trae l'estratto, e si introducono inoltre tutte le altre sostanze che dall'attività dell'organo stesso possono derivare.

Ora se l'estirpazione dei testicoli apporta nella ghiandola pituitaria modificazioni, che sono prontamente moderate o abolite dalla iniezione dell'estratto testicolare, non credo si possa attribuire la causa ad altro che all'azione di un prodotto di secrezione interna delle ghiandole sessuali, asportando le quali, come si è visto in principio, si stabiliscono quelle stesse modificazioni, che sono corrette dall'iniezione dell'estratto.

Non occorre addurre molte ragioni per negare ogni influenza alla secrezione esterna del testicolo: perchè, a parte che il prodotto dell'attività dell'organo come ghiandola a secrezione esterna viene allontanato, vi è il fatto che la modificazione di struttura della ghiandola pituitaria si avvera negli animali castrati in giovanissima età, quando ancora non son destate le funzioni di secrezione esterna del testicolo, e quindi essa non può dipendere da una causa inesistente.

Inoltre il rapporto diretto tra ghiandola testicolare e ghiandola pituitaria è convalidato dalla rapidità con la quale agisce l'estratto testicolare; rapidità che non fa pensare a rapporti intermedî e indiretti: attestando che come sperimentalmente con l'assorbimento dell'estratto passano in circolo e giungono alla ghiandola ipofisaria delle sostanze tali da modificarne con l'attività funzionale, la struttura istologica; così negli animali intieri dai testicoli sono versati in circolo e arrivano alla ghiandola pituitaria i prodotti che influendo sulla funzione di essa, le fanno assumere di conseguenza l'aspetto che la ghiandola

presenta negli animali castrati sottoposti alla iniezione dello estratto testicolare.

Infine giova notare che il procedimento tenuto, per ricercare i rapporti tra ghiandole testicolari e ghiandola ipofisaria, è stato quello comunemente adottato per stabilire i rapporti di secrezione interna tra gli organi ghiandolari.

Lo studio quindi degli effetti delle iniezioni di estratto di testicoli di gallo praticate ai capponi, mentre agevolano l'interpretazione della ipertrofia dell'ipofisi degli animali castrati, adducono in tanta penuria di prove sicure, dati di fatto nuovi e positivi in favore della esistenza della secrezione interna delle ghiandole sessuali, per la quale se la supposizione è antichissima la dimostrazione è stata sempre incerta.

Stabilito che negli animali la castrazione, per l'abolizione della secrezione interna dei testicoli, provoca ipertrofia della ipofisi, trovo ora conveniente cercare di stabilire qual'è la funzione della ghiandola pituitaria, che viene esaltata in seguito alla estirpazione delle ghiandole sessuali.

In questa ricerca io credo sia più facile riuscire, dopo aver preso in considerazione in quali altre evenienze e per quali altre cause si avvera l'ipertrofia dell'ipofisi.

Dell'ipofisi si conoscono ipertrofie costatate in condizioni sperimentali ed ipertrofie rilevate in stati morbosi; delle une e delle altre farò un breve cenno.

Rogowitsch fu il primo ad annunziare, nel 1888, che l'ipofisi si ipertrofizza negli animali tiroidectomizzati. Egli praticò l'asportazione della tiroide su cani e conigli e vide sopravvivere a lungo parecchi degli animali operati, specie tra i conigli, 20 su 26; all'autopsia Rogowitsch non accertò macroscopicamente modificazioni notevoli dell'ipofisi, poichè per quanto questa gli sembrasse aumentata di volume il peso restava nei limiti normali ampiamente oscillanti; all'esame istologico Rogowitsch trovò a carico del lobo anteriore dell'ipofisi diminuzione delle cellule cromofobe, che in qualche punto sembravano scomparse del tutto, aumento considerevole delle cellule cromofile e rimarchevole dilatazione dei vasi sanguigni.

Stieda (82) ripetè lo studio su 7 conigli, dei quali uno morì

in seguito all'operazione in terza giornata, negli altri rimasti in vita e uccisi più tardi fu all'autopsia riscontrata la riuscita dell'estirpazione totale della tiroide, ad eccezione di un caso in cui venne trovato un piccolo residuo della glandola. Quanto all' ipofisi Stieda confermò pienamente i risultati ottenuti da Rogowitsch; ed aggiunse che mentre questi era rimasto incerto circa l'aumento di peso dell' ipofisi negli animali tiroidectomizzati, egli invece poteva sostenere, per il confronto fatto sugli animali di controllo, che l' ipofisi dei conigli sottoposti all'ablazione della tiroide aumenta progressivamente di peso.

Tizzoni e Centanni (83) esaminarono le ipofisi di due cani venuti a morte il primo un anno e mezzo, il secondo quattro anni dopo l'asportazione completa della tiroide, e diedero conferma ai reperti di Rogowitsch, come fecero successivamente Gley, Hofmeister e Leonhardt.

Gley (84) trovò nei conigli tiroidectomizzati un notevole aumento del peso dell' ipofisi, la quale in un caso pesava 10 cg., ed in un altro 5 cg., mentre il peso medio dell' ipofisi, dallo stesso Gley stabilito su molti conigli adulti normali, è di 2 cg.

Hofmeister (85), il quale attribuì all' ipofisi dei conigli il peso medio di 1 $^1/_2$ a 2 cg., trovò che in animali della stessa specie sottoposti all'asportazione della tiroide l' ipofisi aveva un peso medio di 2 $^1/_2$ a 4 cg.

Leonhardt (86), su 6 conigli stiroidati e uccisi dopo 33 a 126 giorni dall'operazione rilevò aumento del peso medio dell' ipofisi, il quale arrivava sino a 1 cg. Anche questo autore fece lo studio istologico delle ipofisi ipertrofiche, e rilevò modificazioni di struttura nella parte ghiandolare di esse.

Mentre sono concordi nell'affermare l' ipertrofia dell' ipofisi secondaria alla tiroidectomia tutti gli autori sopra ricordati, Traina non crede di riconoscere il fatto in base ai proprî esperimenti.

Traina (86), in uno stndio sul sistema nervoso degli animali tireoprivi si occupò anche dell' ipofisi e scrisse: " Le alterazioni più notevoli sono a carico dell' ipofisi. In questo organo possiamo distinguere due specie di cellule tra loro diverse solo per riguardo alla grandezza; si possono per la struttura paragonare alle cellule dei gangli spinali, solamente che invece di

essero più o meno circolari sono decisamente ovalari. Nelle grandi cellule della ghiandola pituitaria si rinviene con una certa frequenza distruzione quasi completa di alcune regioni della sostanza cromatica e consecutivo riassorbimento, con formazione di vacuoli, cioè di spazî completamente scolorati, ma senza raggrinzamento nè aumento dello spazio linfatico pericellulare. Altre cellule presentano la sostanza cromatica ridotta in minutissimi granuli sparsi senza alcun ordine. In altre infine non vi ha più linea di demarcazione tra nucleo e protoplasma. Il nucleolo è non di rado spostato verso la periferia „.

Riguardo alla descrizione istologica ora riferita testualmente, Guerrini si è così espresso: “ Il Traina in animali tiroidectomizzati avrebbe descritto, incidentalmente, l'istologia di certe cellule che egli considerò della ipofisi, ma che anche, per le figure intercalate nel testo, non sono, pare, di questo organo „.

In verità Traina secondo le sue stesse parole descrive cellule paragonabili per la forma a quelle dei gangli spinali, provviste di zolle cromatiche e di spazî linfatici pericellulari e come alterazioni di esse l'autore riferisce evidenti fatti di cromatolisi. Questi dati hanno autorizzato Guerrini al suo giudizio, per non ammettere il quale, si dovrebbe pensare che, il Traina pur affermando di aver trovato le cellule alterate tra quelle che egli chiama grandi cellule della ghiandola pituitaria, abbia voluto alludere ad elementi del lobo nervoso dell'ipofisi e non di quello ghiandolare.

Ma ciò che mi sembra più opportuno rilevare è l'affermazione del Traina, con la quale egli sostiene che negli animali stiroidati non avviene ipertrofia dell'ipofisi.

Che egli non abbia riscontrata tale ipertrofia è spiegabile, anzi naturale e per ragioni che non infirmano affatto i risultati diversi ottenuti dagli altri: Traina non poteva rilevare nei suoi animali ipertrofia dell'ipofisi per ragioni di metodo e di esperimento.

Quanto al metodo seguito per ricercare l'ipertrofia dell'ipofisi Traina scrisse: “ Ho uccisi diversi cani normali da cui ho estratta la ghiandola pituitaria per confrontarla con quella di animali strumiprivi e non ho mai riscontrata ipertrofica la ipo-

fisi in questi ultimi animali. Nego perciò qualunque ipertrofia compensativa dell' ipofisi stessa „.

Evidentemente questo modo di verificare l' ipertrofia non è preciso, perchè il paragone avrebbe dovuto essere istituito su animali della stessa razza, della stessa età e dello stesso peso circa ; sapendosi come tutte queste condizioni modifichino i risultati. Inoltre non si rileva con quali mezzi il Traina abbia confrontato le diverse ipofisi ; mentre ciò sarebbe stato interessante far conoscere, poichè se egli avesse cercato una differenza apprezzabile al solo confronto grossolano del volume, avrebbe potuto sfuggirgli un' ipertrofia non molto notevole.

Ma anche se il Traina avesse tenuto metodi rigorosi, non sarebbe venuto, con ogni probabilità, alle conclusioni di Rogowitsch, Stieda, Gley, Leonhardt ; i quali trovarono che l' ipertrofia dell' ipofisi consecutiva alla tiroidectomia è progressiva, ma lenta tanto che diviene sicuramente apprezzabile dopo un tempo relativamente lungo : Stieda per assodare il fatto tenne gli animali in vita sino a 12 settimane, e Leonhardt sino a 136 giorni.

Orbene gli animali operati da Traina vissero dopo l'operazione solo 7 a 17 giorni ; veramente l'autore nota che due rimasero in vita più a lungo, ma per questi due animali i quali dopo un mese dalla prima operazione si presentavano in buone condizioni generali, fu accertato in una seconda operazione che l'asportazione della tiroide non era riuscita completa, e tolti gli avanzi della tiroide rimasti nel primo atto operativo, gli animali morirono uno dopo 8 e l'altro dopo 11 giorni ; cioè entro i limiti del tempo nel quale soccombettero gli altri. Questo tempo, anche nel suo massimo di 17 giorni, rispetto a quello ritenuto conveniente dagli altri sperimentatori è così ristretto, da spiegare come il Traina non abbia visto un fatto concordemente trovato da altri.

Ad avvalorare l'esistenza dell' ipertrofia dell' ipofisi consecutiva ad asportazione della tiroide, contribuisce validamente l'anatomia patologica.

In proposito son da citare anzitutto un'osservazione di Schönemann ed un'altra di Comte, le quali stabiliscono una perfetta corrispondenza tra patologia sperimentale e patologia umana.

Schönemann esaminò l'ipofisi di un giovane, da Kocher, operato a 19 anni di tiroidectomia e morto a 25 per cachessia tireopriva; all'autopsia fu trovata l'ipofisi di proporzioni insolite e del peso di gr. 1,59; mentre il peso medio di essa tra 20 e 30 anni è di gr. 0,59 secondo lo stesso Schönemann, di gr. 0,55 secondo Comte, di gr. 0,62 per Caselli, di gr. 0,58 per Launois. L'ipofisi che era così notevolmente aumentata di peso, si presentava anche modificata nella struttura, per la presenza di uno straordinario numero di cellule cromofile.

Comte all'autopsia di un bambino mixedematoso non rinvenne residuo alcuno della tiroide, al posto della quale era del tessuto adiposo; e trovò l'ipofisi del peso di gr. 0,36, alquanto superiore al peso medio dell'organo dei bambini al disotto dei 10 anni.

Nei mixedematosi con gravi lesioni della tiroide è stata riscontrata ipertrofia dell'ipofisi da Pisenti e Viola, Schönemann, Boyce e Beadles, Burckhardt, Coulon, Comte, Ponfick, Vassale.

Pisenti e Viola studiarono l'ipofisi di una donna con struma tiroideo e la trovarono ipertrofica, con piccole cavità poste tra le due parti del lobo anteriore o ghiandolare dilatate e contenenti abbondante sostanza colloide.

Schönemann fece lo studio di 112 ipofisi, delle quali 85 appartenevano ad individui con struma tiroideo; in questi egli trovò solamente una volta l'ipofisi normale, mentre tutte le altre volte constatò ipertrofia dell'organo, con modificazioni di struttura interessanti lo stato di irrorazione, il tessuto connettivale e gli elementi cellulari della porzione ghiandolare, a carico dei quali Schönemann notò aumento delle cellule cromofile.

Boyce e Beadles (88) trovarono ipertrofia dell'ipofisi in un mixedematoso con grave atrofia della tiroide; anche Ponfick (89) descrisse un solo caso somigliante.

Comte fece lo studio di 108 ipofisi di individui deceduti per malattie varie. Riguardo all'ipofisi in casi di gozzo egli trovò un peso medio di gr. 0,72 per l'età di 51 anni; mentre a questa età il peso medio dell'ipofisi normale oscilla tra 50 a 60 cg. Istologicamente Comte riscontrò, specie nei casi in cui della tiroide normale non rimanevano che piccoli residui, ricca

vascolarizzazione, abbondanza di sostanza colloide e grande aumento delle cellule cromofile della ghiandola ipofisaria.

Vassale (90) all' autopsia di un caso tipico di mixedema idiopatico trovò che la tiroide era impiccolita, di aspetto bianco diffuso, di consistenza fibrosa; mentre la ghiandola pituitaria era di volume doppio del normale, molto sporgente dalla sella turcica. Con l'esame istologico Vassale stabilì che l'atrofia della tiroide era dovuta ad un processo di tiroidite interstiziale cronica molto avanzato; e l' ingrossamento dell'ipofisi dovuto esclusivamente a un processo di semplice ipertrofia ghiandolare.

L' ipertrofia dell' ipofisi secondaria all'asportazione della tiroide o a grave lesione di questa è stata concordemente attribuita ad aumentata attività funzionale; in favore di questa opinione depongono la notevole vascolarizzazione, l' ipertrofia e l' iperplasia cellulare, la presenza di numerose cellule eosinofile o cromofile in genere.

Da questo giudizio si scosta solo lo Schönemann, però non a ragione. Egli così si esprime: " Si potrebbe forse ritenere lo sviluppo di cellule cromofile nelle ipofisi ipertrofiche come segno dell'accresciuta attività dell'organo ed in questa veduta le cellule cromofile verrebbero a rappresentare elementi attivi. Contro questo modo di vedere sta il fatto che, le cellule cromofile si trovano in numero ristretto e si dovrebbe quindi considerare l' ipofisi come organo poco funzionante; sembra quindi più verosimile ritenere l'aumento delle cellule cromofile come processo degenerativo ".

Le considerazioni e le deduzioni di Schönemann sono state dimostrate erronee; poichè mentre appunto le cellule cromofile non sono di solito in numero straordinario, tutti gli studî recenti hanno accertato che esse aumentano in varie condizioni, nelle quali si pensa cresca il lavoro della ghiandola ipofisaria; in questo sono d'accordo Vassale, Caselli, Benda (91), Thom (92) Comte, Torri, Guerrini, Launois (93), Pirone, Morandi (94), Cagnetto (95), si può dire tutti coloro i quali negli ultimi tempi si sono occupati con i metodi più adatti dell' istologia dell' ipofisi.

Un nuovo contributo al rapporto tra ipofisi e tiroide è stato portato recentissimamente da Guerrini, il quale ha assodato, con l'esame istologico, che la ghiandola ipofisaria risponde

tanto alle iniezioni di estratto di ipofisi che a quelle di tiroide con un aumento nell'attività delle cellule in secrezione.

Resta quindi accertato che l'ipertrofia dell'ipofisi nella tiroidectomia rappresenta un'ipertrofia da lavoro; pur restando controverso se essa abbia valore di ipertrofia compensativa dell'abolita o insufficiente funzione tiroidea come vogliono Rogowitsch, Tizzoni e Centanni, Stieda, Eiselberg, Horsley (96-98), Lusena (99), ovvero rappresenti un'ipertrofia da lavoro indirettamente aumentato, senza cioè che si possa ammettere una supplenza funzionale, giusta le vedute di Vassale e Sacchi, Gatta, Caselli.

L'ipertrofia dell'ipofisi è stata anche veduta nell'acromegalia, e con tale frequenza che è stato ammesso tra le alterazioni dell'ipofisi e l'acromegalia stessa un rapporto interpretato in vario modo.

Per brevità tralascio la esposizione e la discussione di quelle teorie sulla patogenesi dell'acromegalia, che non riguardano strettamente l'ipofisi; limitandomi ad accennare che hanno cercato spiegare la malattia con lesioni varie del sistema nervoso Recklinghausen (100), Holschewnikoff (101), Arnold (102-103), Tikomiroff (104), D'Abundo; invece da Klebs (105) la patogenesi dell'acromegalia è stata attribuita ad un'angiomatosi d'origine timica; da Freund (106), da Verstraeten (107), da Monteverdi e Torracchi (108) si è pensato ad una inversione della vita genitale od almeno ad un'influenza degli organi genitali alterati; da Labadie e da Duguy (109) ad una diatesi acromegalica; da Pineles (110), Mendel (111), Lorand a lesioni delle, così dette, ghiandole vascolari sanguigne in genere.

Circa le teorie sulla patogenesi ipofisaria dell'acromegalia le principali sono quelle di Marie, di Tamburini e di Massalongo.

Marie (112-117) fu il primo a riportare l'acromegalia ad una lesione dell'ipofisi, affermando che l'acromegalia è una distrofia sistematica omologa al mixedema, la quale sta ad un organo dotato di funzione trofica, cioè alla ghiandola pituitaria, come il mixedema e la cachessia strumipriva stanno ad alcune lesioni od alla scomparsa della tiroide.

Fondamentalmente quindi secondo Marie, l'acromegalia sa-

rebbe dovuta a lesioni della ghiandola ipofisaria, tali da limitare o abolire la normalè funzione di questa.

Contro questa ipotesi stanno diversi fatti: ad esempio va notato, anche senza tenerne gran conto per il breve tempo trascorso tra l'operazione e la morte, che mentre più volte è stata sperimentalmente, lesa, distrutta o asportata l'ipofisi da Marinesco, Gley, Vassale e Sacchi, Gatta, Kreidl e Biedl, Gaglio, Caselli, Friedmann e Maass, Lomonaco e v. Rynberk, Dalla Vedova, Pirone, non è stata mai vista alcuna caratteristica mafestazione acromegalica, neanche in quei casi in cui gli animali vissero piuttosto a lungo.

Molto più infirmano la teoria dell' ipofunzione ipofisaria per la patogenesi dell'acromegalia i casi di grave alterazione o di distruzione dell' ipofisi senza acromegalia, nemmeno quando le lesioni erano dovute a processi a decorso lentissimo.

Illustrarono casi di distruzione o grave alterazione dell'ipofisi senza acromegalia: per aneurisma Weir Mitchell; per cisti da echinococco Soemmering (118); per emorragie Brodowski, Eppinger, Anders, Cattel; per processi tubercolari Beck; per gomme sifilitiche Weigert (119), Barbacci (120), Sokoloff (121), Beadles; per ascessi Heslop, Harvey, Beck; per degenerazioni cistiche Zenker, Weichselbaum (122), Kerr, Langer (123), Wolf (124); per atrofia grave Ponfick; per riproduzioni metastasiche di tumori Heusser (125), Wolf, Schupfer (126).

Ancora contro la teoria di Marie depongono i casi di tumore dell' ipofisi senza manifestazioni agromegaliche, o almeno quelli di neoplasie eterologhe. Tra le illustrazioni di tumore dell' ipofisi senza acromegalia sono i casi di adenoma di Loeb e Arnold, Weigert, Eisenlohr (127), Weichselbaum, Ribbert (128), Breitner (129), Sidley, Ingermann (130), Hippel (131), Kerr, Müller, Carbone (132), Erdheim (133), Morandi; di sarcoma, angioma, angiosarcoma di Rosenthal, Hoffmann, Petrina (134), Handford (135), Bowlby, Anderson, Holsti (136), Hippel, Bornsdorff (137), Homèn (138), Sutherland (139), Fraser, Walton e Cheney, Pechkranz (140), Cagnetto (141); di linfo-sarcoma di Heusser; di psammoma di Woolcombe; di fibro-sarcoma melanotico di Agostini (142); di lipomi di Weichselbaum, Shaw; di teratoma di Beck e White; di carcinomi e adenocarcinomi di

Leclerc, Andry, Reymond, Targett, Roscioli.

Contrariamente alla teoria del Marie, dell' ipofunzione ipofisaria, quella del Tamburini (143-145) riporta l'acromegalia ad una iperfunzione della ghiandola stessa.

Secondo Tamburini nell'acromegalia si dovrebbero distinguere due stadî: un primo periodo nel quale all'accrescimento, caratterizzato specialmente dalle iperplasie ossee, farebbe riscontro la maggiore attività della ghiandola pituitaria ipertrofica; ed un secondo periodo nel quale allo svolgersi dei fenomeni cachettici, farebbe riscontro la pervertita, minorata o abolita funzione della ghiandola colpita da degenerazioni cistiche o neoplasiche.

La teoria del Tamburini è stata da molti accettata, per il grande numero di casi in cui all'autopsia di acromegalici è stato riscontrato aumento di volume dell' ipofisi.

Ma non si può revocare il dubbio da un canto che non difettano i casi di acromegalia senza tumore dell' ipofisi e dall'altro che i tumori ipofisarî degli acromegalici non sono affatto in ogni caso, tali da potersi addurre a prova morfologica della maggiore attività della ghiandola pituitaria.

Casi di acromegalia senza ipertrofia o tumore dell' ipofisi sono stati illustrati da Friedreich (146), Erb (147-148), Fräntzel (149), Pel (150), Arnold, Sarbò (151), Dercum (152), Holsti, Bonardi (153), Claus e v. der Stricht (154), Waldo (155), Pershing (156).

Nei casi di acromegalia con alterazione dell' ipofisi sono stati descritti: ipertrofie semplici o adenomatose o adenomi veri da Marie e Marinesco (157), Cepeda (158), Boyce e Beadles, Thomas (159), Cattani, Boltz (160), Tamburini, Linsmayer (161), Murray (162), Dallemagne, Hansemann (163), Furniwall, Hunter, Neal, Smyth e Shattock (164), Benda (165), Ferraud, Israel (166), Hutchinson (167), Modena (168), Cagnetto, Erdheim; linfoadenomi e linfomi da Brigidi (169), Claus e v. der Stricht, Comini (170), Arnold, Sigurini e Caporiacco (171); sarcomi, angiomi, angiosarcomi da Squance (172), Caton e Paul (173), Dallemagne, Wolf, Griffith (174) Mossè e Daunic (175), Pineles, Uthoff (176), Hansemann, Buday e Jancso (177), Parona (178), Ravaut, Pardo (179), Gadd, Stevens (180);

gliomi e gliosarcomi da Bury (181), Pel, Gauthier (182), Fratnich (183-184).

Inoltre sono da aggiungere un caso di Strümpell (185), nel quale il tumore della ipofisi in parte presentava struttura strumosa ed in parte struttura angiosarcomatosa; i casi di acromegalia con tumore constatato all'autopsia ma non esaminato istologicamente come quelli di Verga (186), Lancereaux (187), Thomson (188), Tanzi (189), Duchesneau (190), Ferrario, Sternberg (191), Filippello (192), Köster (193); ed infine di casi di acromegalia con processi degenerativi varî dell' ipofisi descritti da Langer (194), Fritsche e Klebs (195), Dana (196), Bonardi, Comini, Finzi (197-198).

Contro la teoria del Tamburini stanno dunque i casi di acromegalia senza tumore dell' ipofisi, nonchè quelli di ipertrofia, iperplasia, adenoma dell' ipofisi senza acromegalia.

Per i casi presi a sostegno della teoria, quelli cioè di acromegalia con tumore dell' ipofisi, si deve notare, che se in molti di essi l'aumento di volume dell' ipofisi è dovuto ad ipertrofia semplice o con iperplasia, ovvero a neoformazioni adenomatose che potrebbero deporre per una iperattività funzionale dell'organo; in moltissimi altri invece le descrizioni anche recenti, le quali illustrano linfomi, sarcomi, angiomi od altre neoplasie eterotipe non fanno affatto pensare ad una più attiva funzione della ghiandola pituitaria.

In verità Benda crede riguardo alla svariatezza del reperto istologico dei tumori dell' ipofisi in casi di acromegalia, che la diversità sia più nella denominazione dei varî tumori che nella descrizione. Egli fonda il suo giudizio specialmente sul fatto che, in quattro casi da lui studiati con metodi adatti trovò in tre ipertrofia della ghiandola pituitaria con notevole iperplasia delle cellule cromofile e nel quarto una neoformazione iperplastica con degenerazione.

Il Vassale in favore dell'opinione di Benda illustrò due casi di acromegalia con ipertrofia dell' ipofisi ed iperplasia delle cellule cromofile, e ritenne che questo reperto caratterizzi i tumori dell' ipofisi nell'acromegalia.

Questo reperto istologico stabilito da poco può, forse, estendersi a molti dei casi di tumore dell' ipofisi in acromegalici già

illustrati, ma non a tutti e certamente non a quelli la cui descrizione recente ed accurata indicandoli come sarcomi, linfomi, lipomi, angiomi non permette di generalizzare l'affermazione di Benda.

Piuttosto l' ipertrofia della ghiandola pituitaria per iperplasia delle cellule cromofile, così come è stata minutamente descritta da Benda e da Vassale negli acromegalici, ricorda tanto da vicino, per i caratteri istologici, le descrizioni dell' ipofisi ipertrofica dei gozzuti e degli animali tireoprivi, da richiamare sull' importanza che riguardo a questo tipo di alterazione della ghiandola pituitaria in acromegalici possono anche avere le lesioni della tiroide, le quali sono se non costanti, frequentissime negli individui colpiti dalla malattia di Marie. Nei casi in cui il reperto di ipertrofia della ghiandola pituitaria con iperplasia delle cellule cromofile corrisponde a quello ora descritto, può riuscire difficile escludere che l' ipertrofia non dipenda da maggiore attività destata o direttamente per l' insufficienza funzionale di altri organi, ad esempio la tiroide, o secondariamente per le condizioni nelle quali l'organismo viene a trovarsi, sempre a causa di tale insufficienza.

L' ipertrofia dell' ipofisi nell'acromegalia è considerata come un fatto secondario da Arnold, Tanzi, Tikomiroff, Hansemann, Spiller, Pansini, Bottiger, Strümpell, Vassale, Carbone, Cagnetto, Guerrini.

Guerrini si è recentemente associato agli altri, perchè in una lunghissima serie di ricerche ha riscontrato che negli animali sottoposti a svariate intossicazioni endogene ed esogene a decorso lento (28 a 90 giorni), si stabiliva ipertrofia della ghiandola pituitaria con iperplasia cellulare.

Le ricerche di Guerrini (199) hanno in modo sicuro messo in evidenza con quanta facilità stimolando abnormemente la funzione della ghiandola pituitaria, si possa determinare ipertrofia e iperplasia di questa.

Ma riguardo alla patogenesi dell'acromegalia le ricerche ora cennate vanno accettate con quelle riserve ammesse anche dall'autore ; poichè mancano ancora i dati sicuri per riconoscere in questa malattia uno stato di vera e propria intossicazione paragonabile a quello degli animali sui quali Guerrini sperimen-

tava; e perchè dati i metodi adottati da Guerrini per ottenere l'intossicazione degli animali (legatura dell'intestino, dell'uretere, del coledoco, iniezioni di urina, di ittiotossico, di tossina difterica) è difficile accertare se l'ipertrofia dell'ipofisi derivi direttamente dalla intossicazione o dalle lesioni di altri organi e dalla minorata attività funzionale di essi.

Un'altra teoria sulla patogenesi dell'acromegalia, che interessa l'ipofisi, è quella emessa dal Massalongo (200).

Massalongo ammette che lo sviluppo delle alterazioni acromegaliche prenda origine dall'attività funzionale del timo e dell'ipofisi ed esprime così questo rapporto " L'ipertrofia costante del corpo pituitario, quella frequente del timo, organi d'importante funzione fetale, necessarî allo sviluppo del nostro organismo, mi conducono ad ammettere in questa malattia la persistenza nella vita extra-uterina della funzione delle ghiandole fetali pituitaria e timo. Fintanto che il nostro corpo è in via di sviluppo, di crescita, le sproporzioni, le deformazioni non si presentano; appena questo sviluppo, questa crescita per l'evoluzione ordinaria del nostro organismo si arresta, appunto verso i 20 anni, allora vengono in iscena i sintomi dell'acromegalia, le ghiandole fetali e la loro funzione non andando incontro all'ordinaria involuzione regressiva. Questa per me è la patogenesi delle deformazioni dell'acromegalia, di quelle dello scheletro specialmente, e degli altri sintomi che da queste deformazioni solamente dipendono.

" Sono noti i stretti rapporti anatomici tra queste ghiandole fetali ed il grande simpatico e fra questo ed il trofismo; la trasmissione di questa funzione fetale, persistente nella vita extra uterina negli acromegalici, si fa per le vie simpatiche, donde l'ipertrofia di questo sistema trovata costante in questa malattia, ipertrofia semplice e non degenerativa, come ipertrofia semplice fu trovata nel corpo pituitario e nel timo. Lo stato istologico normale di queste ghiandole e delle loro vie di trasmissione deve necessariamente condurci ad ammettere la normalità della loro funzione, funzione perciò nella vita extrauterina uguale a quella della vita intrauterina ".

Ho voluto riferire testualmente la teoria di Massalongo, perchè essa mi sembra enunciata su premesse che non si pos-

sono sempre condividere.

Difatti Massalongo sostiene che l'acromegalia sia dovuta al perdurare nell'adulto della funzione della ghiandola pituitaria e del timo, che egli chiama ghiandole fetali, la cui attività dovrebbe normalmente secondo l'autore esplicarsi solo nella vita intrauterina. A me pare che il timo non possa chiamarsi ghiandola fetale, poichè la sua involuzione incomincia tardi e la scomparsa non è certa che a sviluppo avanzato o completo; tanto meno può definirsi fetale la pituitaria per la quale contrariamente all'affermazione del Massalongo le ricerche sull'uomo e sugli animali fatte da Stieda, Schönemann, Comte, Thom, Erdheim, Morandi, Launois, Guerrini, Cagnetto, hanno dimostrato che la ghiandola pituitaria ha normalmente attiva funzione sino ad età molto avanzata. Schönemann fa anche rilevare che l'ipofisi nell'uomo al decimo anno di vita ha peso medio di gr, 0,33; al ventesimo di gr. 0,54; al trentesimo di gr. 0,63; così anche Comte afferma che nell'uomo il peso medio dell'ipofisi è a 10 anni di gr. 0,25; a 20 di gr. 0,51; a 30 di gr. 0,55.

Quantunque siano sufficienti questi dati a dimostrare che l'ipofisi non è organo fetale e che essa dopo la nascita invece di subire un'involuzione, va progressivamente aumentando di volume, si può aggiungere ancora la prova istologica data da ricerche di Erdheim, Morandi, Guerrini; i quali hanno visto aumentare le cellule in attiva secrezione dall'ipofisi del feto e del neonato a quella dell'adulto; e la conferma derivante dalle ricerche di Cagnetto, il quale ha accertato che l'involuzione fisiologica, senile della ipofisi avviene solamente nella vecchiaia.

Sempre a sostegno del concetto che il persistere delle funzioni del timo e dell'ipofisi è causa dell'acromegalia, Massalongo afferma che nei casi di morbo di Marie si riscontra la presenza di questi due organi a struttura normale.

Anche per questa affermazione è da osservare che, i casi di acromegalia con persistenza del timo rappresentano sulla totalità un numero assai esiguo; e per quel che è detto dall'autore sulla struttura dell'ipofisi, basta, per dimostrare quanto frequentemente essa sia diversa anzi lontana dalla normale, che io mi riferisca alla statistica già citata precedentemente.

Infine Massalongo discorre senza precisarli di noti rapporti anatomici tra le ghiandole fetali ipofisi e timo, grande simpatico e trofismo; di trasmissione di questa funzione fetale, persistente nella vita extrauterina negli acromegalici, per le vie simpatiche; e di conseguente ipertrofia di questo sistema costante in detta malattia.

Riguardo a tutte queste asserzioni a me non resta che dichiarare, che non so anzitutto di funzioni trofiche sicuramente dimostrate del timo; nè di speciali e noti rapporti anatomici tra timo, ipofisi ed simpatico; nè di assodata trasmissione di una funzione trofica fetale del timo e dell' ipofisi per le vie simpatiche; nè infine della costanza dell' ipertrofia del sistema simpatico negli acromegalici.

I dati presi dal Massalongo a fondamento della sua teoria e le conseguenze che da essi egli ha dedotte, mi sembrano quindi, come ho già detto, in gran parte non accettabili. Però è merito del Massalongo l'aver sostenuto manifestamente l'affinità tra acromegalia e gigantismo.

Il concetto di una somiglianza e di una parentela patogenetica tra gigantismo ed acromegalia è stato in vario modo sostenuto da parecchi autori, dei quali son da ricordare Guinon (201-202), Souza-Leite (203), Dana, Bramwell (204), Dallemagne, Hutchinson (205), Brissaud e Meige (206), Matignon (207), Tamburini, Caselli, Achard e Loeper (208), Launois e Roy (209).

Tamburini in favore del rapporto tra acromegalia e gigantismo e della patogenesi ipofisaria dell'uno e dell'altra riunì 12 casi di gigantismo, nei quali vi era tale ingrandimento ed escavazione della sella turcica, da far pensare ad una costante ipertrofia o a tumore dell' ipofisi, come avviene secondo il suo modo di vedere nell'acromegalia. Dei 12 casi, 3 appartengono al Taruffi (210-211), 4 al Langer, e 5 sono osservati dallo stesso Tamburini; di questi ultimi due erano stati in parte descritti precedentemente uno dal Giuliani ed uno dal Regalìa. A questi casi di scheletri di giganti con enorme sella turcica si possono aggiungere altri due di Cunningham (212) e Hinsdale (213); e l'osservazione di Launois e Roy, i quali in un gigante esaminato in vita con la radiografia trovarono una grande escavazione della sella turcica.

Mi sono intrattenuto sull'acromegalia e sul gigantismo non tanto per dimostrare che le teorie sinora emesse non possono comprendere tutti i casi, quanto perchè in essi si trova con grande frequenza iperplasia dell' ipofisi paragonabile a quella che accade per la castrazione; e perchè ancora sia nell'acromegalia che nel gigantismo sono stati notati più volte disturbi funzionali od alterazioni anatomiche degli organi genitali: invero esistono numerose osservazioni di amenorrea, sterilità, impotenza sessuale, anafrodisia, atrofia dell'utero e delle mammelle, atrofia dei testicoli, anorchidia in acromegalici e in giganti.

Taluni anzi dei fenomeni sopra cennati sono stati considerati come sintomi precoci dell'acromegalia e del gigantismo patologico. Da essi appare un rapporto tra le condizioni di sviluppo dello scheletro e quelle degli organi sessuali; rapporto che esiste anche per gli animali castrati, conoscendosi come l'estirpazione delle ghiandole sessuali, sia seguìta da maggiore sviluppo osseo dovuto specialmente a più lunga durata dell'attività delle cartilagini di coniugazione delle osse lunghe, la quale appunto spesso dura oltre il periodo normale anche nei giganti e negli acromegalici.

Considerando che nella castrazione è costante, e nell'acromegalia e nel gigantismo è molto frequente la ipertrofia dell'ipofisi, e che nelle condizioni anzidette si avvera straordinario sviluppo osseo, si è indotti ad ammettere che la funzione dell' ipofisi spieghi notevole influenza sullo sviluppo e sul trofismo del tessuto osseo.

Gli esperimenti da me praticati hanno messo in evidenza relazioni tra ghiandole sessuali e ghiandola pituitaria o almeno tra questa ghiandola e le ghiandole sessuali maschili. Circa i rapporti tra ghiandola ipofisaria ed ovaie, esperimenti in corso stabiliranno i fatti; ma non è fuor di proposito rilevare che quanto avviene nella gravidanza, già indica un rapporto tra l'attività degli organi genitali femminili e quella della glandola ipofisaria.

Per le femmine di animali diversi Guerrini e Morandi, per quella dell'uomo Comte, Launois e Moulon (214), Morandi hanno

accertato che nella gravidanza avviene una notevole ipertrofia con iperplasia della ghiandola pituitaria.

Comte che studiò l'ipofisi di 6 donne morte a gravidanza avanzata, trovò in tutti i casi straordinario aumento di peso: in tre casi questo superava un grammo; mentre per l'età delle donne alle quali le ipofisi stesse appartenevano, il peso medio avrebbe dovuto oscillare intorno alla metà, cioè ai 50 cg.

Istologicamente la ghiandola ipofisaria nella gravidanza assume gli stessi caratteri, che essa presenta negli animali castrati; in quanto si riscontrano per tutto l'organo in grande numero cellule in piena attività secretiva, ripiene di sostanza cromofila, cellule in moltiplicazione e vasi sanguigni ampî e turgidi.

Nella gravidanza avvengono dunque modificazioni notevoli della ghiandola pituitaria, le quali non sono da trascurare e trovano posto accanto a quelle che nella stessa condizione si svolgono a carico della tiroide e delle capsule surrenali.

A proposito di queste modificazioni tra loro simili di ghiandole a secrezione interna, caratterizzate da ipertrofia e iperplasia per maggiore attività funzionale, è giusto aggiungere per quel che riguarda l'ipofisi l'ipertrofia di essa consecutiva all'ablazione delle capsule surrenali.

Boinet (215) su 50 autopsie di topi scapsulati riscontrò in 4, vissuti più a lungo degli altri, ipertrofia del corpo pituitario; ma egli non fece l'esame istologico.

Marenghi (216) praticò su cavie, conigli e gatti l'asportazione totale delle capsule sopra renali; ed eseguendo l'estirpazione in più tempi ottenne una sopravvivenza degli animali, più lunga di quella ottenuta da altri. Negli animali così operati Marenghi notò la comparsa di numerose figure cariocinetiche, attestanti l'inizio di un'iperplasia, nella ghiandola ipofisaria.

Queste ultime ricerche ho voluto citare perchè l'ipertrofia con iperplasia della ghiandola pituitaria consecutiva all'asportazione della tiroide o delle capsule surrenali, e la notevole ipertrofia della stessa ghiandola pituitaria consecutiva all'asportazione delle ghiandole sessuali sono prove delle relazioni, che intercedono fra le diverse ghiandole a secrezione interna.

Lo studio delle funzioni delle ghiandole a secrezione endocrina condotto alacremente negli ultimi tempi è stato fecondo di

utili risultati. Ora, che sono note o si vanno chiarendo le funzioni ricercate singolarmente per ognuna di dette ghiandole, è conveniente mettere in rilievo e studiare i rapporti che legano le attività funzionali di esse; a ciò possono contribuire, credo, le ricerche che ho esposte.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown Séquard. - *Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait des testicules d'animaux.* - Arch. de physiol. norm. et pathol., Série V, Tome I, 1889.

2. Brown Séquard. - *Du role physiologique et thérapeutique d'un suc extrait de testicules d'animaux* - Arch. de physiol. norm. et pathol., Tome III, 1891.

3. Brown Séquard et D'Arsonval. - *Recherches sur les extraits liquides retirés des glands et d'autres parties de l'organisme.* - Arch. de physiol. norm. et pathol., 1891.

4. Rath. - *Beitrag zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis cerebri.* - Graefe's Arch., XXXIV.

5. Wiedersheim. - *Senescenza filogenetica.* - Riv. di scienze biol., Anno I, Vol. I, 1900.

6. Wiedersheim. - *Grundniss der vergleichend. Anatomie der Wirbelthiere.* - Jena, 1893.

7. Corning. - *Ueber einige Entwickelungsvorgänge am Kopfe der Anuren.* - Morph. Jabrh., XXVII, 1899.

8 Gaglio. - *Ricerche sperimentali sulle rane intorno alla funzione dell' ipofisi del cervello.* - R. Accad. Peloritana, 1900. Ricerche di fisiol. e di scienze affini dedicate al prof. Luciani, Milano, 1900.

9. Lo Monaco e v. Rynberk. - *Sulla funzione dell' ipofisi cerebrale.* - Rendiconto della R. Accad. dei Lincei, Vol. X, 1901.

10. Friedmann e Maass. - *Ueber Extirpation der Hypophysis cerebri.* - Berl. klin. Wochensch., XXXVII, 1900.

11. Friedmann. - *Noch einige Erfahrungen über Extirpation der Hypophysis cerebri und über Transplantation von Carcinom und Thyreoïdea auf die Hypophysis.* - Berl. klin. Woch., 1902, n. 19.

12. SCHIFF. - *Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis und Thyroïdea-präparate.* - K. k. Gesellsch. d. Aerzte, Wien, 1897.

13. SCHIFF. - *Hypophysis und Thyreoidea in ihrer Einwirkung auf den menschichen Stoffwechsel.* - Wien. klin. Wochensch, Bd. X, 1897.

14. MARINESCO. - *De la destruction de la glande pituitaire chez le chat.* - Comptes rendus Soc. biol., Tome II, 1892.

15. WOLFF. - *Zur Histologie der Hypophysis der normalen und paralitischen Gehirns.* - Inaug. Dissert. Würzburg, 1897.

16. CYON. - *Die Verrichtungen der Hypophyse.* Pflüger's Archiv. Bd. LXX, LXXII, LXXIII, 1898.

17. CYON. - *Die physiologische Verrichtungen der Hypophyse.* - Pflüger's Archiv., Bd. LXXXI, 1900.

18. COLLINA. - *Ricerche sull'origine e considerazioni sul significato della ghiandola pituitaria.* - Rivista sperim. di freniatria, Vol. XXIV, 1898.

19. COLLINA. - *Sulla minuta struttura della ghiandola pituitaria nello stato normale e patologico.* - Rivista di patol. nerv. e ment., Vol. VII, 1903.

20. CASELLI. - *Studi anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della ghiandola pituitaria.* - Reggio Emilia, Tip. Calderini, 1900.

21. CASELLI. - *Influenza della funzione della ipofisi sullo sviluppo dell'organismo.* - Riv. sperim. di freniatria, Vol. XXVI, 1900.

22. CASELLI. - *Sui rapporti funzionali della ghiandola pituitaria coll'apparecchio tiroparatiroideo.* - Riv. sperim di freniatria, Vol. XXVI, 1900.

23. VASSALE e SACCHI. - *Sulla distruzione della ghiandola pituitaria* - Riv. sperimentale di freniatria, Vol. XVIII, 1892.

24. VASSALE e SACCHI. - *Ulteriori esperienze sulla ghiandola pituitaria* - Riv. sperimentale di freniatria, Vol. XX, 1894.

25. GATTA. - *Sulla distruzione della ghiandola pituitaria e tiroide.* - Gazz. degli Osped., 1896.

26. KREIDL und BIEDL. - Wien. klin. Wochenscr., 1897 (v. VASSALE).

27. GEMELLI. - *Contributo alle conoscenze sulla struttura della ghiandola pituitaria nei mammiferi.* - Boll. Società medico-chirurgica di Pavia, 1900.

28. GEMELLI. - *Nuove ricerche sull'anatomia e sull'embriologia dell' ipofisi.* - Boll. Società medico-chirurgica di Pavia, 1903.

29. DALLA VEDOVA. - *Per la funzione dell' ipofisi.* - (Nota preliminare). Boll R. Accademia medica di Roma, Anno XXIX, 1903.

30. DALLA VEDOVA. - *Per la funzione dell' ipofisi cerebrale.* - (Nota seconda) Boll. R. Accademia medica di Roma, Anno XXX, 1894.

31. PIRRONE. - *Contributo sperimentale allo studio della funzione dell' ipofisi.* - Riforma medica, Anno XIX, 1903.

32. OLIVER and SCHÄFER. - *On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs.* - Journ. of physiol. XVIII, 1895.

33. D'ABUNDO. - *Due casi di acromegalia.* - Manicomio moderno, 1896.

34. DALLEMAGNE. - *Trois cas d'acromégalie avec autopsies.* - Arch. de méd. expérim., Tome VII, 1895.

35. ROVOWITSCH. - *Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse.* - Ziegler's Beiträge. Bd. IV, 1888. Arch. de physiol. norm. et pathol., 1888.

36. PISENTI e VIOLA. - *Contributo all' istologia normale e patologica della glandula pituitaria.* - Lav. dell' Istituto di anatomia patol. dell'Università di Perugia, 1890. Centralbl. f. die med. Wissensch., 1890.

37. SCHÖNEMANN. - *Hypophysis und Thyreoidea.* - Virchow's Archiv., Bd. CXXXIX, 1892.

38. COULON. - *Ueber Thyreoydea und Hypophysis der Cretinen.* - Virchow's Archiv., Bd. CXLVIII, 1897.

39. ANDRIEZEN. - *The morphology, origin and evolution of fonction of the pituitary body and its relation to the cerebral nervous system.* - British med. Journ., 1894.

40. COMTE. - *Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine.* - Thèse, Lausanne, 1898.

41. COMTE. - *Contribution à l'étude des rapports de l'hypophyse humaine et du corps thyroïde.* - Ziegler's Beiträge, Bd. XXIII, 1898.

42. MAIRET et BOSC. - *Recherches sur les effets de la glande pituitaire administrée aux animaux, à l'homme sain et à l' épileptique.* - Arch. de méd. expérim,, 1891.

43. TORRI. - *L' ipofisi nelle infezioni.* - Pisa, Tipografia Orsolini, 1903.

44. GUERRINI. - *Sulla funzione della ipofisi.* - Lo Sperimentale, Anno LVIII, 1904.

45. PIRONE. - *Sulla fine struttura e sui fenomeni di secrezione dell' ipofisi.* - Archivio di fisiologia, Vol. II, 1904.

46. GRUBER. v. GUINARD. - *La castration* in *Dictionnaire de Physiologie.* - Richet, Paris, 1892.

47. STEINACH. - *Untersuchungen zur vergleichenden Physiol. der männlichen Geschlechtsorgane.* - Pflüger's Archiv. Bd. 61, 1894.

48. RICHON et JEANDELIZE. - *Effets de la castration et de la thyroïdectomie combinées chez le jeune lapin.* - Comptes-rendus Soc. biol., 1903.

49. RICHON et JEANDELIZE. - *Influence de la castration et de l'ovariotomie totales sur le développement des organes génitaux externes chez le jeune lapin.* - Comptes-rendus Soc. biol., 1903.

50. GUYON. - Communication au 3e Congrès français de chirurgie, 1895.

51. ALBARRAN. - *Castration dans l'hypertrophie de la prostate.* - 3e Congrès de chirurgie, 1895.

52. WHITE - *The operation of castration for hypertrophy of the prostate* - Rev. scient. med., 1894.

53. WHITE. - *The results of double castration in hipertrophy of the pro state.* - Amer. surg. transact., Vol. XIII.

54. HELFREICH. - *Ueber die Resection des Samenleiters als ein Hilfsmittel bei Prostatahypertrophie.* - Deutsche medic. Woch., 1896.

55 MOULLIN. - *Some of the recent results of Orchiectomy for enlarged pro· state.* - Lancet, 1896.

56. CZERNY. - *Ueber die Castration bei Prostatahypertrophie.* - Deutsche med. Woch., 1896.

57. LÜTKENS. - *Nouvelle contribution au traitment de l'hypertrophie prostatique par la castration.* - Deutsche med. Woch., 1896.

58. JENTZER und BEUTTNER. - *Experimentelle Untersuchungen zur Fragen der Castrationatrophie.* - Zeitsch. f. Gebh. und Gyn., Bd. XLII.

59. HALBAN. - *Ueber den Einfluss der Ovarien auf die Entwicklung des Genitales.* - Monatsschrift. f. Gebh. und Gyn., Bd. XII.

60. COLIN - Traité de physiologie comparée des animaux domestiques, 1886.

61. CALZOLARI. - *Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules.* - Arch. ital. de biol., Tome XXX, 1898.

62. PITTARD. - *La castration chez l'homme et les modifications qu'elle apporte.* - Journ. de physiol. et de pathol. gén, Tome V., 1903.

63. PIRSCHE. - *De l' influence de la castration sur le développement du sque· lette.* - Lyon, 1892.

64. LAUNOIS et ROY - *Le grand Charles.* - Nouv. Icon. de la Salpetr., 1902.

65. BUYS et VANDERVELDE. - *Recherches expérimentales sur les lésions utérines consécutives à l'ovariotomie double.* - Annales de la Societé belge de chir., 1894.

66. ALESSI. - *Lesioni della corteccia cerebrale in seguito alla castrazione.* - Riv. sperimentale di freniatria, Vol. XXIX, 1903.

67. CURATULO e TARULLI. - *Sulla secrezione interna delle ovaie.* - Annali di ostetricia e ginecologia, 1896.

68. PINZANI. - *Recherches expérimentales sur quelques modifications apportées par la castration ovarique dans l'echange matériel et dans la costitution du sang.* - Arch. ital. de biol. XXXI.

69. LOEWY und RICHTER. - *Zur Frage nach dem Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel.* - Centralbl. f. Physiol., Bd. XXXVII, 1902.

70. SCHULTZ und FALK. - *Phosphorauscheidung nach Castration.* - Zeitsch. f. physiol. Chemie., Bd. XXVII.

71. LUTHJE. - *Ueber die Castration und ihre Folgen.* - Arch. f. exper. Path, Bd. XLVIII.

72. LAMBERT. - *Influence de la castration ovarique sur la nutrition.* - Comptes-rendus Soc. biol., 1903.

73. Mossè et Oulié. - *Influence de l'ovariotomie double et de l'ingestion d'ovaires sur quelques éléments de la sécrétion urinaire chez la chienne.* - Comptes-rendus Soc. biol., 1890.

74. Heymann. - *Zur Einwirkung der Kastration auf den Phosphorgehalt des weiblichen Organismus.* - Zeitsch. f. physiolog. Chemie, Bd. XLI, 1904.

75. Lenhossék. - *Beiträge zur Kenntniss der Zwischenzellen des Hodens.* - Arch. f. Anat., 1897.

76. Kölliker. - *Handbuch der Gewebelehre des Menschen.* - Leipzig, 1888.

77. Jacobson. v. Eberth. - *Die männlichen Geschlechtsorgane.* - Jena, Fischer, 1904.

78. Böhm und Davidoff. - *Lehrbuch der Histologie des Menschen.*

79. Arcangeli. - *La clorosi.* - Società editr. Dante Alighieri, Roma, 1895.

80. Arcangeli. - *La patogenesi della clorosi e l'opoterapia.* - Bollettino R Accad. med. di Roma, 1899.

81. Arcangeli. - Policlinico, sez. prat, 1904.

82. Stieda. - *Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse.* - Ziegler's Beiträge, Bd. VII, 1890.

83. Tizzoni e Centanni. - *Sugli effetti remoti della tiroidectomia nel cane.* - Arch. sc. med., Vol. XIV, 1890.

84. Gley. - *Effets de la tiroïdectomie chez le lapin.* - Arch. de physiol. norm. et pathol., 1892.

85. Hofmeister. - *Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Schilddrüsenverlust.* - Beitr. zur klin. Chir., Bd. XI, 1894.

86. Leonhardt. - *Esperimenteile Untersuchungen über die Bedentung der Schilddrüse für das Wachsthum im Organismus.* - Virchow's Arch. Bd. CXLIX, 1897.

87. Traina. - *Ricerche sperimentali sul sistema nervoso degli animali tireoprivi* - Policlinico, sez. med., 1898.

88. Boyce and Beadles. - *A further contribution to the study of the patology of the hypophysis cerebri.* - Journ. of. Pathol. and Bacter., 1893.

89. Ponfick. - *Myxödem und Hypophysis.* - Zeitsch. f. klin. Med., Bd. XXXVIII. 1899.

90. Vassale. - *L' ipofisi nel mixedema e nell'acromegalia.* - Tipogr. Calderini, Reggio Emilia, 1902.

91. Benda. - *Ueber den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hyphophysis cerebri.* - Arch. f. Anat. u. Physiol., 1900. Berl. klin. Woch, Bd. XXXVII, 1900.

92. Thom. - *Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri des Menschen.* Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. LVII.

93. Launois. - *Recherches sur la grande hypophysaire de l'homme.* - Masson, Paris, 1904.

94. Morandi. - *Ricerche sull' istologia normale e patologica della ipofisi.* - Arch. sc. med. Vol. XXVIII, 1904.

95. Cagnetto. - *Osservazioni anatomo-patologiche sull'atrofia della ipofisi* - R. Istit. veneto di sc. lett. ed arti. Dic 1904.

96. Horsley. - *Relation of the thyroid gland to general nutrition.* - Lancet, 1886.

97. Horsley. - *Further researches into the fonction of the thyroid gland and into the pathological state produced by removal of the same.* Proc. of the r. Soc. of. London, 1886.

98. Horsley. - *Die Function der Schilddrüse.* - Int. Beitr. zur wiss. Med. 1891.

99. Lusena. - *Fisiopatologia dell'apparecchio tiro-paratiroideo.* - Firenze, 1899.

100. Recklinghausen. - *Ueber die Akromegalie.* - Virchow's Archiv., Bd. CXIX.

101. Holschewnikoff. - *Ein Fall von Syringomielie und eigenthümliche Degeneration der peripherischen Nerven, verbunden mit trophischen Störungen.* - (*Akromegalie*). Virchow's Archiv, Bd. CXIX.

102 Arnold. - *Akromegalie, Pachyakrie oder Ostitis ?* Ziegler's Beiträge, Bd. X, 1891.

103. Arnold. - *Weitere Beiträge zur Akromegaliefrage.* - Virchow's Archiv, Bd. CXXXV, 1894.

104. Tikomiroff. - *Étude anatomo-pathologique d'un cas d'acromégalie.* - Revue neurologique, 1896.

105. Klebs. - Die allgemeine Pathologie. II, *Störungen des Baues und der Zusammensetzung.* - Jena, 1897.

106. Freund. - *Ueber Akromegalie.* - Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1889.

107. Verstraeten. - *L'acromégalie.* - Revue de médicine, 1889.

108. Monteverdi e Torracchi. - *Un caso di acromegalia.* - Riv. sperim. di freniatria, Vol XXIII, 1897.

109. Labadie et Duguy. - *Associations morbides de l'acromégalie.* - Archives générales de médecine, 1899.

110. Pineles. - *Ueber die Beziehungen der Akromegalie zum Diabetes mellitus.* - Jahrb d. Wiener k. k. Krankenanstalten Wien, 1897.

111. Mendel. - *Ein Fall von Akromegalie.* - Berlin. klin. Woch., 1895.

112. Marie. - *Sur deux cas d'acromégalie, hypertrophie singulière non congénitale des extremités supérieures, inférieures et céphalique.* - Revue de médec., 1886.

113. Marie. - *L'acromégalie.* - Nouvelle Iconogr. de la Salpetr., 1888-89.

114. Marie. - *L'acromégalie.* - Etude clinique. Le progrès médical, 1889.

115. Marie. - *Acromegaly.* - Brain, Vol. XII.

116. Marie. - *Sur deux types de déformation des mains dans l'acromégalie.* - Bull. et mém. de la Soc. des hôp. de Paris, 1896.

117. Marie. - Leçons de clinique médicale. Paris, 1896.

118. Soemmering. - Anatomie des Krankhaftes Baues.

119. Weigert. - *Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge.* - Virchow's Archiv, Bd. LXV, 1875.

120. Barbacci. - *Gumma Hypohysis cerebri.* - Lo Sperimentale, 1881.

121. Sokoloff. - *Ein Fall von Gummi der Hypophysis cerebri.* - Vichow's Archiv, Bd. CXLIII, 1896.

122. Weichselbaum. - *Zu den Missbildungen der Hypophysis.* - Virchow's Archiv., LXXV, Bd. 1879.

123. Langer. - *Wachsthum des menschlichen Skelettes mit Bezug auf den Riesen.* - Denkschriften der k. Akad. der Wiss. Wien, Bd. XXXI, 1872.

124. Wolf. - *Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophysis.* - Ziegler's Beiträge, Bd. XIII.

125. Heusser. - *Ein Beitrag zur Casuistik der Hypophysis Tumoren.* - Virchow's Archiv., Bd. CX, 1887.

126. Schupfer. - *Sulla patogenesi dell'acromegalia.* - Annali di med. navale, anno IV, 1898.

127. Eisenlohr. - *Zur Kasuistik der Tumoren der Hypophysis.* - Vichow's Archiv. Bd. LXVIII, 1876.

128. Ribbert. - *Ein Tumor der Hypophysis.* - Virchow's Archiv., Bd. XC, 1882.

129. Breitner. - *Zur Kasuistick der Hypophysentumoren.* - Virchow's Archiv., Bd. XCIII, 1883.

130. Ingermann. - *Zur Casuistik der Hypophysistumoren.* - Inaug. Diss. Bern, 1889.

131. Hippel. - *Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysistumoren.* - Virchow's Archiv., Bd. CXXVI, 1891.

132. Carbone. - *Struma adenomatosa dell' ipofisi senza acromegalia.* - Gazz. med. italiana, 1902.

133. Erdheim. - *Zur normalen und patholog. Histologie der Glandula thyreoïdea, parathyreoïdea und Hypophysis.* - Ziegler's Beiträge, Bd. XXXIII, 1903.

134. Petrina. - *Klinische Beobacht. zur Localisation der Hirntumoren.* - Jahreschrift f. prakt. Keilk., Bd CXXXIII.

135. Handford. - *Large Tumour of the pituitary body, increased kneejerks, no acromegaly, no glycosuria.* - Brain, 1892.

136. Holsti. - *Ein Fall von Akromegalie.* - Zeitsch. für klin. Med., Bd. XX.

137. Bornsdorff. - *Finska takaresällsk. handl.*, - Bd. XXXV, 1893. Neurol. Centralbl., XII, 1893.

138. HOMÈN. - *Ein Fall von Sarkom der Hypophysis cerebri.* - Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat., Bd. IV, 1893.

139. SUTHERLAND. - Glasgow medical journal Vol. I, 1898.

140. PECHKRANZ. - *Zur Casuistik der Hypophysistumoren.* - Neurol. Centralbl, 1899.

141. CAGNETTO. - *Sulla relazione anatomica tra acromegalia e tumore ipofisario.* - Lo Sperimentale. Anno LVIII, 1903 - *Zur Frage der anatomischen Beziehung zwischen Akromegalie und Hypophysistumor.* - Virchow's Archiv, Bd. CLXXVI, 1904.

142. AGOSTINI. - *Un caso di dispituitarismo da tumore maligno dell' ipofisi.* - Rivista di patol. nerv. e ment. Vol. IV, 1899.

143. TAMBURINI. - *Contributo allo studio dell'acromegalia.*- Riv. sperim. di freniatria, 1894-95.

144. TAMBURINI. - *Sulla patogenesi dell'acromegalia.* - Congresso medico internazionale, Roma, 1894.

145. TAMBURINI. - *Sull'acromegalia.* - IX congresso Società freniat., 1897. — *De l'acromégalie.* - Congrés internat. de neurologie de Bruxelles, 1897.

146. FRIEDREICH. - *Hyperostose des gesammten Skelettes.* - Virchow's Archiv, Bd. XLIII, 1868.

147. ERB. - *Ueber Akromegalie.* - Deutsches Archiv für klin. Medic., Bd. XLII.

148. ERB. - *Ueber Akromegalie* - 62. Versammlung deut. Naturf. und Aerzte, 1890.

149. FRÄNTZEL. - *Ueber Akromegalie.* - Berl. klin. Wochensch., 1888.

150. PEL. - *Ein Fall von Akromegalie in Folge von Schreck.* - Berl. klin. Vochensch., 1891.

151. SARBÒ. - *Az akromegaliarol.* - Ref. im Neurol. Centralbl., 1893.

152. DERCUM. - *Two cases of acromegaly with remarks on the pathology of the affection.* - Amer. journ. of med. sc., 1893.

153. BONARDI - *Un caso di acromegalia.* - Arch. ital. di clin. med, 1893.

154. CLAUS et V. DER STRICHT. - *Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie.* - Annales et bullet, de la Soc. de méd. de Gand, 1893.

155. WALDO. - *Acromegaly.* Brit. med Journ., 1890.

156. PERSHING. - *A case of acromegaly with remarks on the pathology of the desease.* - Journ of nerv. and ment. deseases, vol. XXI, 1894.

157. MARIE et MARINESCO. - *Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie.* - Arch. de méd. expérim. et d'anat. path., 1891.

158. CEPEDA. - *Historia de acromegalia.* - Rivista balear de sciencias medicas, 1892.

159. THOMAS. - *Note sur un cas d'acromegalie.* - Revue méd. de la Suisse romande, 1893.

160. Boltz. - *Ein Fall von Akromegalie mit Sectionbefund.* - Jahrbuch der hamburgischen Staatskrankenanstalten, III, 1895.

161. Linsmayer. - *Ein Fall von Akromegalie,* Wiener klin. Wochensch, 1894.

162. Murray. - *Acromegaly with goitre and esophthalmic goitre.* - Edinburgh med. journ., 1897.

163. Hansemann. - *Ueber Akromegalie.* - Berl. klin. Woschensch., 1897.

164. Neal, Smith e Shattock. - *A case of acromegaly.* - Lancet, 1898.

165. Benda. - (*Fränkel und Stadelmann*). *Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie.* - Deut. med. Wochensch., 1901.

166. Israel. - *Der Akromegale Kauerauf.* - Virchow's Archiv., Bd. CLXIV, 1901.

167. Hutchinson. - *Three cases of acromegaly.* - Archives of surgery, London, 1890.

168. Modena. - *L'acromegalia.* - Riv. sperim. di freniatria, vol. XIX, 1903.

169. Brigidi. - *Studî anatomo-patologici sopra un uomo divenuto stranamente deforme.* - Società medico-fisica fiorentina, 1877.

170. Comini. - *Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico della acromegalia.* - Arch. sc. med, Vol. XX, 1896.

171. Sigurini e Caporiacco - *Un caso di acromegalia.* - Rif. med., 1895.

172. Squance. - *Notes on a* post mortem *examination of a case of acromegaly.* - Brit. med. journ., 1893.

173. Caton and Paul. - *Notes on a case of acromegaly treated by operation.* - Brit. med. journ., 1893.

174. Griffith. - British medical journal, 1875.

175. Mossé et Daunic. - *Lésions anatomiques dans un cas d'acromégalie.* Bull. soc. anat. Paris, 1895.

176. Uthoff. - *Ein Beitrag zu den Störungen bei Zwergwuchs und Riesenwuchs, resp. Akromegalie.* Berl. klin. Wochensch., 1897.

177. Buday et Jancso. - *Un cas de gigantisme pathologigue.* - Deut. Arch für klin. Med., 1898.

178. Parona. - *Nota clinica ed anatomica sopra un caso di acromegalia con angiosarcoma dell' ipofisi.* - Riv. crit. di clin med. 1900.

179. Pardo. - *Acromegalia parziale con tumore dell' ipofisi.* - Annali dell' Istituto psichiatrico di Roma, vol. I, 1901-1902.

180. Stevens. - British medical journal, April 1903.

181. Bury. - *Acromegaly.* - Brit. med. journ., 1891.

182. Gauthier. - *Un cas d'acromégalie.* - Le progrès médical, 1892.

183. Fratnich. - *Ein Fall von Akromegalie.* - Allg. Wiener med. Zeitung, 1892.

184. Fratnich. - *Weitere Mittheilungen über einen Fall von Akromegalie.* - Allg. Wiener med. Zeitung, 1893.

185. Strümpell. - *Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie.* - Deut. Zeitsch. f. Nervenheilk, 1897.

186. Verga. - *Caso singolare di prosopectasia.* - Rendic. r. istit. lomb., Milano, 1864.

187. Lancereaux. - Traité d'anatomie pathologique. - Tomo III, Paris, 1888.

188. Thomson. - *Acromegaly with description of a skeleton.* - Journ. of anat. and physiol., Vol. XXIV 1890.

189. Tanzi. - *Due casi di acromegalia.* - Arch. ital. di clin. med., Vol. XXX, 1891.

190. Duchesneau. - *Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie.* - Thèse de Lyon, 1891.

191. Sternberg. - *Beitrag zur Kenntniss der Akromegalie.* - Zeitsch. für klin. Med., Bd. XXVII, 1894.

192. Filippello. - Annali di freniatria, Vol. XII.

193. Köster. - *Ein Fall der Akromegalie.* - Neurol. Centralbl., 1902.

194. Langer. - *Wachsthum des menschlichen Skelettes mit Bezug auf den Riesen.* - K. k. Akad. der Wiss. in Wien, Bd. XXXI, 1872.

195. Fritsche und Klebs. - *Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses.* - Leipzig, 1884.

196. Dana. - *On acromegaly and gigantism, with unilateral facial hypertrophy.* - Journ. of nerv. and ment. deseases, 1893.

197. Finzi. - *Caso d'acromegalia.* - Gazz. degli osped., 1897.

198. Finzi. - *Contributo allo studio dell'acromegalia.* - Rif. med., 1901.

199. Guerrini. - *Di una ipertrofia secondaria, sperimentale, dell' ipofisi.* - Riv. di patol. nerv. e ment., 1904.

200. Massalongo. - *Sull'acromegalia.* - Rif. med., 1892.

201. Guinon. - *L'acromégalie.* - Gaz. des hôpit., 1889.

202. Guinon. - *Un cas d'acromégalie à début récent.* - Nouv. iconogr. de la Salpetr., 1890.

203. Souza-Leite. - *De l'acromégalie.* - Thèse de Paris, 1890.

204. Bramwell. - *Acromegaly in a giantness.* - Brit. med. journ., 1894.

205. Hutchinson. - *A case of acromegaly in a giantness.* - Americ. Journ. of med. sc., Vol. CX, 1895.

206. Brissaud et Meige. - *Gigantisme et acromégalie.* - Journ. de méd. et chir., 1895.

207. Matignon. - *Un cas d'acromégalo-gigantisme.* - La méd. mod., 1897.

208. Achard et Loeper. (Launois et Roy). - *Le géant K., tambour major.* - Nouv. iconogr. de la Salpétr., 1900-1903

209. Launois et Roy. - *Études biologiques sur les geants.* - Paris, Masson, 1904.

210. Taruffi. - *Della macrosomia.* - Annali univer. di med, 1879.

211. Taruffi. - *Intorno alla macrosomia.* - Mem. r. accad. della sc., Bologna, 1888.

212. Cunningham. - *Le squelette du géant irlandais Magrath.* - Trans. of the r. irish acad. 1891.

213. Hinsdale. - *Acromegaly.* - Medec.. 1898.

214. Launois et Moulon. - *Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation.* - Comptes-rendus de l'assoc. des anatom, Liège, 1903.

215. Boinet. - *Résultats éloignés des soixantequinze ablations des deux capsules surrénales* - Comptes-rendus soc. biol., 1895.

216. Marenghi. - *Sull'esportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi.* - Rendic. r. istit. lomb., Vol. XXXVI, 1903.